

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004年4月29日 (29.04.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/035579 A1(51) 国際特許分類⁷: C07D 471/04, A61K 31/496, 31/551, A61P 7/02, 9/00, 9/10, 43/00

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/013122

(72) 発明者; および

(22) 国際出願日: 2003年10月14日 (14.10.2003)

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 久保 恵司 (KUBO,Keiji) [JP/JP]; 〒562-0044 大阪府 箕面市 半町 4 丁目 1-2-25-202 Osaka (JP). 川本 哲治 (KAWAMOTO,Tetsuji) [JP/JP]; 〒573-0088 大阪府 枚方市 香里園桜木町 30-4 Osaka (JP). 今枝 泰宏 (IMAEDA,Yasuhiro) [JP/JP]; 〒663-8003 兵庫県 西宮市 上大市 4 丁目 21-23-306 Hyogo (JP). 川村 正起 (KAWAMURA,Masaki) [JP/JP]; 〒563-0024 大阪府 池田市 鉢塚 3 丁目 5-21 C Osaka (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2002-301056
2002年10月15日 (15.10.2002) JP

/ 続葉有 /

(54) Title: IMIDAZOPYRIDINE DERIVATIVE, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME, AND USE

(54) 発明の名称: イミダゾピリジン誘導体、その製造法および用途



substituted benzothienyl; X represents an optionally substituted divalent hydrocarbon group; Z represents -CO-, -SO-, or -SO₂-, ring A represents an optionally substituted piperazine ring or optionally substituted homopiperazine ring; ring B represents an optionally substituted imidazopyridine ring; and a is 0, 1, or 2. It is useful as a therapeutic agent for thrombosis.

(57) 要約:

血栓症治療薬として有用な、式 (I)



〔式中、Arは置換されていてもよいナフチル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいインドリル基または置換されていてもよいベンゾチエニル基を示し、Xは置換されていてもよい2価の炭化水素基を示し、Zは-CO-、-SO-、または-SO₂-を示し、環Aは置換されていてもよいピペラジン環または置換されていてもよいホモピペラジン環を示し、環Bは置換されていてもよいイミダゾピリジン環を示し、aは0、1または2を示す。〕で表されるイミダゾピリジン誘導体を提供する。

WO 2004/035579 A1



(74) 代理人: 高橋 秀一, 外 (TAKAHASHI, Shuichi et al.);
〒532-0024 大阪府 大阪市 淀川区十三本町2丁目
17番85号 武田薬品工業株式会社大阪工場内
Osaka (JP).

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

明細書

イミダゾピリジン誘導体、その製造法および用途

5 技術分野

本発明は活性化血液凝固第X因子（FXa）を阻害して抗凝固作用ならびに抗血栓作用を有する、動脈および静脈の血栓閉塞性疾患、炎症、癌などの予防および治療に有用な新規イミダゾピリジン誘導体、その製造方法および用途に関する。

10 背景技術

心筋梗塞、脳梗塞等の予防および治療には血栓の形成を抑制することが重要であり、血栓抑制剤として抗トロンビン剤、血小板凝集阻害剤等の研究開発が種々行われている。しかしながら、血小板凝集阻害剤はもちろん、抗トロンビン剤も抗凝固作用と共に血小板の凝集を抑制することから、これらの薬剤は副作用として出血傾向等を示し、その安全性に問題がある。一方、FXa阻害剤は、特異的に凝固因子のみを阻害するため安全な抗凝固剤になると考えられている。

これまで、FXa阻害作用を有する化合物が、例えば、特開平7-112970号公報、特開平5-208946号公報、国際公開第96/16940号パンフレット、国際公開第96/40679号パンフレット、国際公開第96/10022号パンフレット、国際公開第97/21437号パンフレット、国際公開第99/26919号パンフレット、国際公開第99/33805号パンフレット、国際公開第00/09480号パンフレット、国際公開第01/44172号パンフレット、国際公開第02/06234号パンフレット、米国特許出願公開第2002/0045616号パンフレットおよびジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー、1998年、第41巻、p. 3357等に開示されている。

発明の目的

従来のFXa阻害剤と比べて、薬効、経口吸収性、作用持続性などに優れ、かつ副作用の少ない、血栓症治療薬として有用な新規化合物の開発が望まれている。

発明の概要

本発明者らは、 FXaに対し選択性が高く強力な阻害作用を有するイミダゾピリジン誘導体が経口投与で持続的かつ十分な効果を発揮でき、動脈および静脈の血栓閉塞性疾患、炎症および癌の予防および治療に有用であると考えて、銳意研究を重ねてきた。

その結果、下記式 (I) で表される新規イミダゾピリジン誘導体またはその塩 [以下、化合物 (I) と称することがある] が選択性で強力なFXa阻害作用を有し、安全性が高く、経口投与で持続的かつ十分な効果を発揮することを見い出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は

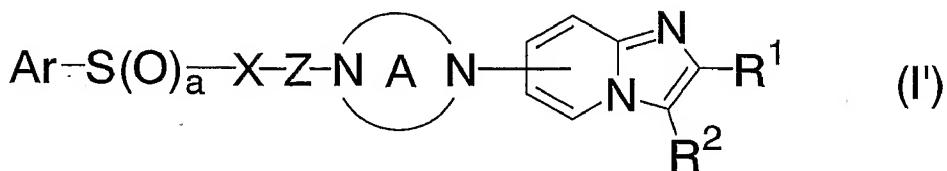
(1) 式 (I)



[式中、 A_r は置換されていてもよいナフチル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいインドリル基または置換されていてもよいベンゾチエニル基を示し、 X は置換されていてもよい 2 倍の炭化水素基を示し、 Z は -C=O-、 -SO-、または -SO₂- を示し、 環 A は置換されていてもよいピペラジン環または置換されていてもよいホモピペラジン環を示し、 環 B は置換されていてもよいイミダゾピリジン環を示し、 a は 0、 1 または 2 を示す。] で表される化合物またはその塩；

- (2) 前記 (1) 記載の化合物のプロドラッグ；
- (3) 環 B が置換されていてもよいイミダゾ [1, 2-a] ピリジン環である前記 (1) 記載の化合物；
- (4) 環 B がハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアミノ基、ニトロ基およびエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基から選ばれた一個以上の置換基で置換されていてもよいイミダゾ [1, 2-a] ピリジン環である前記 (1) 記載の化合物；
- (5) 環 B が置換されていてもよい C₁₋₄ アルキル基で置換されていてもよいイ

ミダゾ [1, 2-a] ピリジン環である前記 (1) 記載の化合物；
 (6) 式 (I) が、式 (I')



[式中、R¹およびR²はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアミノ基、ニトロ基またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示し、他の記号は前記 (1) 記載と同意義を示す。] である前記 (1) 記載の化合物；

(7) R¹およびR²がそれぞれ独立して水素原子または置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基である前記 (6) 記載の化合物；

(8) Xが置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基である前記 (1) 記載の化合物；

(9) Xが置換されていてもよいC₁₋₈アルキレン基である前記 (1) 記載の化合物；

(10) Zが-CO-である前記 (1) 記載の化合物；

(11) 環Aが置換されていてもよいピペラジン環である前記 (1) 記載の化合物；

(12) aが2である前記 (1) 記載の化合物；

(13) Arがハロゲン原子で置換されたナフチル基またはハロゲン原子で置換されたインドリル基であり、XがC₁₋₈アルキレン基であり、Zが-CO-であり、R¹およびR²がそれぞれ独立して水素原子、水酸基で置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基またはエステル化されたカルボキシル基であり、aが2である前記 (6) 記載の化合物；

(14) 5-[4-[3-[(5-クロロ-2-インドリル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン、5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-ヒドロキシメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン、5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-(メチルアミノカルボニル)メチル-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ

[1, 2-a] ピリジン、5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-アミノカルボニル-1-ピペラジニル]-2-エトキシカルボニルイミダゾ

[1, 2-a] ピリジン、1-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル]-4-[2-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1, 2-a] ピリジン-5-イル]-2-ピペラジンカルボキサミドからなる群から選ばれた化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ；

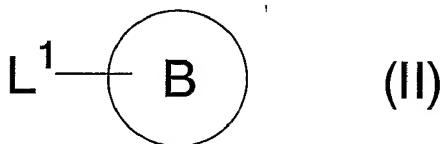
(15) 前記(1)または(2)記載の化合物を含有することを特徴とする医薬；

(16) 抗血液凝固剤である前記(15)記載の医薬；

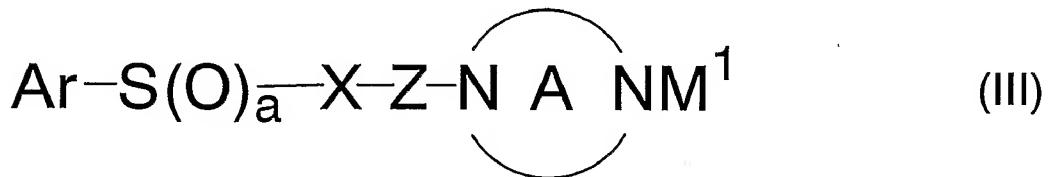
(17) 活性化血液凝固第X因子阻害剤である前記(15)記載の医薬；

(18) 心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症、閉塞性動脈硬化症、エコノミークラス症候群または手術中・術後の血栓塞栓症の予防・治療剤である前記(15)記載の医薬；

(19) 式(II)

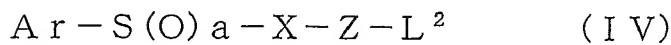


〔式中、 L^1 は脱離基を、他の記号は前記(1)記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と式(III)

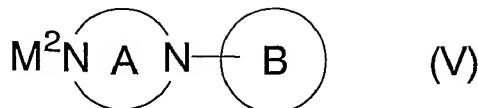


〔式中、 M^1 は水素原子、アルカリ金属、アルカリ土類金属または脱離基を、他の記号は前記(1)記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させるか；

式(IV)

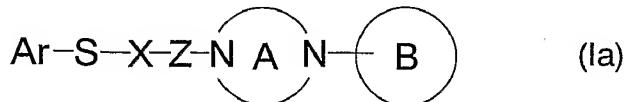


〔式中、 L^2 は脱離基を、他の記号は前記(1)記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と式(V)



〔式中、 M^2 は水素原子、アルカリ金属、アルカリ土類金属または脱離基を、他の記号は前記（1）記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させるか；

5 式（I a）

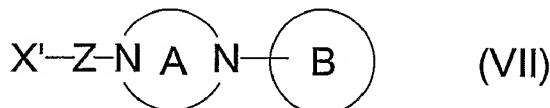


〔式中の記号は前記（1）記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩に酸化剤を反応させるか；または

式（V I）

10 Ar-S(O) a-M³ (V I)

〔式中、 M^3 は水素原子、水酸基、アルカリ金属、アルカリ土類金属または脱離基を、他の記号は前記（1）記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と式（V I I）



15 〔式中、 X' はアルケニル基、アルキニル基または脱離基を有するアルキル基を示し、他の記号は前記（1）記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を反応させることを特徴とし、所望により、上記反応で得られた化合物をさらに加水分解、エステル化、アミド化、アルキル化、アシル化、還元、酸化または/および脱保護反応に付することを特徴とする前記（1）記載の化合物の製造法；

20 (20) 3-(5-ハロゲノ-2-インドリル)スルホニルプロピオン酸、そのエステルもしくはそのアミド、または3-(1-tert-ブトキシカルボニル-5-ハロゲノ-2-インドリル)スルホニルプロピオン酸、そのエステルもしくはそのアミド、またはそれらの塩；

25 (21) 前記（1）記載の化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における血液凝固の阻害方法；

(22) 前記(1)記載の化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における活性化血液凝固第X因子の阻害方法；

5 (23) 前記(1)記載の化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症、閉塞性動脈硬化症、エコノミークラス症候群または手術中・術後の血栓塞栓症の予防・治療方法；

(24) 血液凝固阻害のための医薬の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグの使用；

10 (25) 活性化血液凝固第X因子阻害のための医薬の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグの使用；

(26) 心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症、閉塞性動脈硬化症、エコノミークラス症候群または手術中・術後の血栓塞栓症の予防・治療のための医薬の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩、またはそれらのプロ

15 ドラッグの使用；などに関する。

前記式中、Arは置換されていてもよいナフチル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいインドリル基または置換されていてもよいベンゾチエニル基を示す。

20 ここで、「ナフチル基」としては、例えば1-ナフチル、2-ナフチルが挙げられ、なかでも2-ナフチルが好ましい。「インドリル基」としては、例えば1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリル等が挙げられ、なかでも2-インドリル等が好ましい。「ベンゾチエニル基」としては、例えば2-ベンゾチエニル、3-ベンゾチエニル、4-ベンゾチエニル、5-ベンゾチエニル、6-ベンゾチエニル、7-ベンゾチエニル等が挙げられ、なかでも2-ベンゾチエニル等が好ましい。

Arで示される「置換されていてもよいナフチル基」、「置換されていてもよ

いフェニル基」、「置換されていてもよいインドリル基」および「置換されていてもよいベンゾチエニル基」がそれぞれ有していてもよい置換基としては、例えば、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルケニル基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいイミドイル基（例えば、式—C (U') =N—U [式中、UおよびU'はそれぞれ水素原子又は置換基を示す（Uは好ましくは水素原子を示す）] で表される基等）、置換されていてもよいアミジノ基（例えば、式—C (NT' T'') =N—T [式中、T, T' およびT'' はそれぞれ水素原子又は置換基を示す（Tは好ましくは水素原子を示す）] で表される基等）、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシリル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等、好ましくは塩素、臭素等）、シアノ基、ニトロ基、アシル基（カルボン酸由来のアシル基、スルホン酸由来のアシル基、スルフィン酸由来のアシル基）等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）置換していてもよい。

「置換されていてもよいアリール基」におけるアリール基としては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等のC₆—₁₄アリール等が挙げられる。ここで、アリール基が有していてもよい置換基としては、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル等のC₁—₆アルキル等）、低級アルケニル基（例、ビニル、アリル等のC₂—₆アルケニル等）、低級アルキニル基（例、エチニル、プロパルギル等のC₂—₆アルキニル等）、アリール基（例、フェニル、ナフチル等のC₆—₁₄アリール等）、低級アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等のC₁—₆アルコキシ等）、低級アルキルチオ基（例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ等のC₁—₆アルキルチオ等）、置換されてい

てもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、シアノ基、ニトロ基、ニトロソ基、置換されていてもよいアミジノ基、置換されていてもよいイミドイル基、アシル基（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等のC₁ - 6アルカノイル、ベンゾイル等）、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等のC₁ - 6アルコキシカルボニル等）、置換されていてもよいカルバモイル基（例、5ないし6員の芳香族单環式複素環基（例、ピリジニルなど）で置換されていてもよいC₁ - 6アルキルまたはアシル（例、ホルミル、C₂ - 6アルカノイル、ベンゾイル、ハロゲン化されていてもよいC₁ - 6アルコキシカルボニル、ハロゲン化されていてもよいC₁ - 6アルキルスルホニル、ベンゼンスルホニル等）で置換されていてもよいカルバモイル基、1-アセチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジンカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル（硫黄原子は酸化されていてもよい）、1-ピペラジニルカルボニル等）等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし3個置換してもよい。

置換基としての「置換されていてもよいアリール基」におけるアリール基が有していてもよい「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、および「置換されていてもよいアミジノ基」としては、後述するArで示される「置換されていてもよいナフチル基」、「置換されていてもよいフェニル基」、「置換されていてもよいインドリル基」および「置換されていてもよいベンゾチエニル基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、および「置換されていてもよいアミジノ基」と同様の基などが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよいシクロアルキル基」におけるシクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等のC₃ - 7シクロアルキル等が挙げられる。ここで、シクロアルキル基の置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様な基、およびオキソ基、チオキソ基などが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよいシクロアルケニル基」におけるシクロアルケニル基としては、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペニテニル、シクロヘキセニル等のC₃ - 6シクロアルケニル等が挙げられる。ここで、置換されていてもよいシクロアルケニル基の置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様な基、およびオキソ基、チオキソ基などが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」におけるアルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルプロピル等のC₁ - 6アルキル等が挙げられる。ここで、アルキル基の置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様な基、およびオキソ基、チオキソ基などが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよいアルケニル基」におけるアルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等のC₂ - 6アルケニル等が挙げられる。ここで、アルケニル基の置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様な基、およびオキソ基、チオキソ基などが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよいアルキニル基」におけるアルキニル基としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-

ヘキシニル、5-ヘキシニル等のC₂ - 6アルキニル等が挙げられる。ここで、アルキニルの置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様な基、およびオキソ基、チオキソ基などが挙げられる。

5

置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における複素環基としては、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等が挙げられる。

「芳香族複素環基」としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5ないし6員の芳香族单環式複素環基、および例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、ブリニル、ブテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ[1,2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、イミダゾ[1,5-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、1,2,4-トリア

10

15

20

25

ゾロ [4, 3-a] ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジニル等の8～16員(好ましくは、8～12員)の芳香族縮合複素環基(好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基1～2個(好ましくは、1個)がベンゼン環1～2個(好ましくは、1個)と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の同一または異なった複素環2～3個(好ましくは、2個)が縮合した複素環)などが挙げられる。

「非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の3～8員(好ましくは5～6員)の飽和あるいは不飽和(好ましくは飽和)の非芳香族単環式複素環基(脂肪族単環式複素環基)、1, 3-ジヒドロイソインドリル等のように前記した非芳香族単環式複素環基1～2個(好ましくは、1個)がベンゼン環1～2個(好ましくは、1個)と縮合した複素環基、前記した非芳香族単環式複素環基1～2個(好ましくは、1個)が前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の複素環1～2個(好ましくは、1個)と縮合した複素環基、あるいは1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリルなどのように前記した芳香族単環式複素環基又は芳香族縮合複素環基の一部又は全部の二重結合が飽和した非芳香族複素環基などが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよい複素環基」がにおける複素環基が有していてもよい置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様な基などが挙げられる。

A r で示される「置換されていてもよいナフチル基」、「置換されていてもよいフェニル基」、「置換されていてもよいインドリル基」および「置換されていてもよいベンゾチエニル基」におけるナフチル基、フェニル基、インドリル基およびチエニル基がそれぞれ有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいイミドイル基」、「置換されていてもよいアミジノ基」、「置換されていてもよい水酸基」および「置換されていてもよいチオール基」における置換基としては、例えば、ハロゲン原子(例えばフッ

素、塩素、臭素、ヨウ素等) およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、トリクロロメトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ等)から選ばれた置換基で置換されていてもよい低級アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル等)、アシル基(C_{1-6} アルカノイル(例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等)、ベンゾイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル基(例、メタノスルホニル等)、ベンゼンスルホニル等)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、トリフルオロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル等)、フェニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基(例、ベンジルオキシカルボニル等)、複素環基(例えば前記した「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様のものなど)等が挙げられるが、置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」における「アミノ基」は、置換されていてもよいイミドイル基(例えば、 C_{1-6} アルキルイミドイル(例、ホルミルイミドイル、アセチルイミドイルなど)、 C_{1-6} アルコキシイミドイル、 C_{1-6} アルキルチオイミドイル、アミジノ等)、1~2個の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいアミノ基などで置換されていてもよく、また、2個の置換基が窒素原子と一緒にになって環状アミノ基を形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノ基としては、例えば1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、チオモルホリノ、モルホリノ、1-ピペラジニルおよび4位に低級アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等)、アラルキル基(例、ベンジル、フェネチル等の C_{7-10} アラルキル基等)、アリール基(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の C_{6-10} アリール基等)等を有していてもよい1-ピペラジニル、1-ピロリル、1-イミダゾリル等の3~8員(好ましくは5~6員)の環状アミノ基などが挙げられる。

置換基としての「エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル」としては、遊離のカルボキシル、エステル化されたカルボキシル、アミド化されたカルボキシルが挙げられる。

該「エステル化されたカルボキシル」としては、例えば、低級アルコキカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基等が挙げられる。

「低級アルコキカルボニル基」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル等のC₁ - C₆アルコキカルボニル等が挙げられ、中でもメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等のC₁ - C₃アルコキカルボニル等が好ましい。

「アリールオキシカルボニル基」としては、例えばフェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニル、2-ナフトキシカルボニル等のC₇ - C₁₂アリールオキシカルボニル等が好ましい。

「アラルキルオキシカルボニル基」としては、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等のC₇ - C₁₀アラルキルオキシカルボニル等(好ましくは、C₆ - C₁₀アリール-C₁ - C₄アルコキシカルボニルなど)が好ましい。

該「アリールオキシカルボニル基」、「アラルキルオキシカルボニル基」は置換基を有していてもよく、その置換基としては、前記したN-モノ置換カルバモイル基の置換基の例としてのアリール基、アラルキル基の置換基として挙げた基と同様の基などが同様な数用いられる。

「アミド化されたカルボキシル」としては、無置換のカルバモイルのほか、N-モノ置換カルバモイルおよびN,N-ジ置換カルバモイルが挙げられる。

「N-モノ置換カルバモイル」の置換基としては、例えば低級アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、

ペンチル、ヘキシル等のC₁ - 6 アルキル等)、低級アルケニル基(例、ビニル、アリル、イソプロペニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等のC₂ - 6 アルケニル等)、シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のC₃ - 6 シクロアルキル等)、アリール基(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC₆ - 10 アリール等)、アラルキル基(例、ベンジル、フェネチル等のC₇ - 10 アラルキル、好ましくはフェニル-C₁ - 4 アルキル等)、アリールアルケニル基(例、シンナミル等のC₈ - 10 アリールアルケニル、好ましくはフェニル-C₂ - 4 アルケニル等)、複素環基(例えば前記した「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様のもの等)、1~2個のC₁ - 6 アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)で置換されていてもよいアミノ等が挙げられる。該低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基、アリールアルケニル基、複素環基は置換基を有していてもよく、その置換基としては、例えば水酸基、置換されていてもよいアミノ基[該アミノ基は、例えば低級アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁ - 6 アルキル等)、アシル基(例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等のC₁ - 6 アルカノイル、ベンゾイール等)、カルボキシル、C₁ - 6 -アルコキシカルボニル基等の1又は2個を置換基として有していてもよい。]、ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ニトロ基、シアノ基、1ないし5個のハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)で置換されていてもよい低級アルキル基、1ないし5個のハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)で置換されていてもよい低級アルコキシ基等が挙げられる。該低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁ - 6 アルキル基等が挙げられ、特にメチル、エチル等が好ましい。該低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等のC₁ - 6 アルコキシ基等が挙げられ、特にメト

キシ、エトキシ等が好ましい。また、これらの置換基は、同一または異なって1または2ないし3個（好ましくは1または2個）置換しているのが好ましい。

「N, N-ジ置換カルバモイル基」は、窒素原子上に2個の置換基を有するカルバモイル基を意味し、該置換基の一方の例としては上記した「N-モノ置換カルバモイル基」における置換基と同様のものが挙げられ、他方の例としては、例えば低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁ - 6アルキル等）、C₃ - 6シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、C₇ - 10アラルキル基（例、ベンジル、フェネチル等、好ましくはフェニル-C₁ - 4アルキル等）等が挙げられる。また、2個の置換基が窒素原子と一緒にになって環状アミノを形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノカルバモイル基としては、例えば1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル（硫黄原子は酸化されていてもよい）、1-ピペラジニルカルボニルおよび4位に低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC₁ - 6アルキル等）、アラルキル基（例、ベンジル、フェネチル等のC₇ - 10アラルキル等）、アリール基（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC₆ - 10アリール等）等を有していてもよい1-ピペラジニルカルボニル等の3～8員（好ましくは5～6員）の環状アミノカルボニル基などが挙げられる。

「置換されていてもよいチオカルバモイル基」および「置換されていてもよいスルファモイル基」の置換基としては、前記した「置換されていてもよいカルバモイル基」の置換基と同様のものなどが挙げられる。

置換基としての「アシリル基」としては、カルボン酸由来のアシリル基、スルホン酸由来のアシリル基、スルフィン酸由来のアシリル基などが挙げられる。

該「カルボン酸由来のアシリル基」としては、水素原子または前記した「N-モノ置換カルバモイル基」が窒素原子上に1個有する置換基とカルボニルとが結合

したものなどが挙げられるが、好ましくは、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等のC₁ - ₆ アルカノイル、ベンゾイル等が挙げられる。

5 該「スルホン酸由来のアシル基」としては、前記した「N-モノ置換カルバモイル基」が窒素原子上に1個有する置換基とスルホニルとが結合したものなどが挙げられるが、好ましくは、メタンスルホニル、エタンスルホニル等のC₁ - ₆ アルキルスルホニル、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニルが挙げられる。

10 該「スルフィン酸由来のアシル」としては、前記した「N-モノ置換カルバモイル」が窒素原子上に1個有する置換基とスルフィニルとが結合したものなどが挙げられるが、好ましくは、メタンスルフィニル、エタンスルフィニル等のC₁ - ₆ アルキルスルホニル等が挙げられる。

15 Ar としては、ハロゲン原子、C₁ - ₆ アルキル、C₂ - ₆ アルケニル、C₂ - ₆ アルキニル、置換されていてもよいアミノ、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアミジノおよびエステル化あるいはアミド化されていてもよいカルボキシルから選ばれた一個以上の置換基で置換されていてもよいナフチル；またはハロゲン原子、C₁ - ₆ アルキル、C₂ - ₆ アルケニル、C₂ - ₆ アルキニル、置換されていてもよいアミノ、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアミジノおよびエステル化あるいはアミド化されていてもよいカルボキシルから選ばれた一個以上の置換基で置換されていてもよいインドリルが好ましい。

20 なかでも、Ar としては、置換されていてもよいナフチルが好ましく、なかでも、ハロゲン原子で置換されていてもよいナフチル（好ましくは、2-ナフチル等）が好ましい。

とりわけ、Ar としてはハロゲン原子で置換されたナフチルが好ましい。

25 前記式中、Xは置換されていてもよい2価の炭化水素基を示す。

Xで示される「置換されていてもよい2価の炭化水素基」としては、「置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基」、「置換されていてもよい2価の環状の炭化水素基」などが挙げられる。

Xで示される「置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基」における「2

価の鎖状の炭化水素基」としては、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン等のC₁₋₈のアルキレン、例えばビニレン、プロピレン、1-または2-ブテニレン、ブタジエニレン等のC₂₋₈のアルケニレン、例えばエチニレン、1-または2-プロピニレン、1-または2-ブチニレン等のC₂₋₈アルキニレンなどが挙げられる。

Xで示される「置換されていてもよい2価の環状の炭化水素基」における「2価の環状の炭化水素基」としては、例えば、前記したシクロアルキル基、シクロアルケニル基およびアリール基などの任意の水素原子を1個除去して形成される基などが挙げられ、なかでも、2価のアリール基、とりわけ、フェニレン(1, 2-フェニレン、1, 3-フェニレンまたは1, 4-フェニレン)が好ましい。

Xで示される「置換されていてもよい2価の炭化水素基」としては、置換されていてもよい2価の鎖状の炭化水素基が好ましく、中でも置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン基が好ましい。

Xで示される「置換されていてもよい2価の炭化水素基」における「2価の炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、前記したArで示される「置換されていてもよいナフチル基」、「置換されていてもよいフェニル基」、「置換されていてもよいインドリル基」および「置換されていてもよいベンゾチエニル基」が有していてもよい置換基と同様な基およびオキソ基などが挙げられるが、なかでも、低級アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル等のC₁₋₆アルキル等)、低級アルケニル基(例、ビニル、アリル(allyl)等のC₂₋₆アルケニル等)、低級アルキニル基(例、エチニル、プロパルギル等のC₂₋₆アルキニル等)、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、シアノ基、置換されていてもよいアミジノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等のC₁₋₆アルコキシカルボニル等)、置換されていてもよいカルバモイル基(例、C₁₋₆アルキルまたはアシル(例、ホルミル、C₂₋₆アルカノイル、ベンゾイル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシカルボニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル、ベンゼンスルホニル等)で置換されていてもよいカルバモイル基等)またはオキソ基等が挙げられ、これらの置換基は置換可能な任意

の位置に1ないし3個置換していてよい。

XとしてはC₁~₆アルキレン基が好ましく、エチレンが特に好ましい。

前記式中、Zは-CO-、-SO-または-SO₂-を示す。

5 Zとしては-CO-が好ましい。

前記式中、環Aは置換されていてよいピペラジン環または置換されていてよいホモピペラジン環を示す。

環Aで示される「置換されていてよいピペラジン環」および「置換されていてよいホモピペラジン環」が有していてもよい置換基としては、前記したArの置換基として示される「置換されていてよいアリール基」が有していてよい置換基と同様の数の同様な基、およびオキソ基、チオオキソ基などが挙げられる。

環Aとしては、置換されていてよいピペラジン環が好ましく、なかでも、水酸基またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC₁~₆アルキル基、およびエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基から選ばれた一個以上の置換基で置換されていてもよいピペラジン環が好ましい。

20 前記式中、aは0、1または2（好ましくは2）を示す。

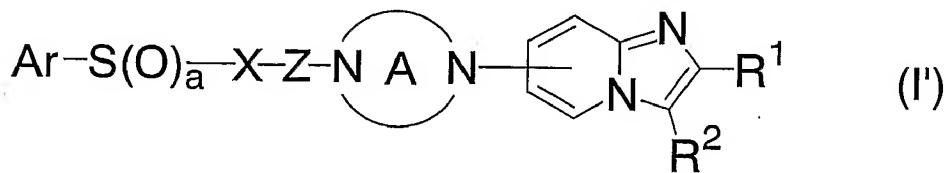
前記式中、環Bは置換されていてよいイミダゾピリジン環を示す。

該イミダゾピリジン環におけるイミダゾール環とピリジン環の縮合様式は特に限定されず、例えば、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン、イミダゾ[1, 5-a]ピリジンなどが好ましく、なかでもイミダゾ[1, 2-a]ピリジンなどが特に好ましい。

環Bで示される「置換されていてよいイミダゾピリジン環」の置換基としては、前記したArで示される「置換されていてよいナフチル基」、「置換され

ていてもよいフェニル基」、「置換されていてもよいインドリル基」および「置換されていてもよいベンゾチエニル基」が有していてもよい置換基と同様な基などが挙げられ、これらの置換基は置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）置換していてもよい。また、環Bで示される「置換されていてもよいイミダゾピリジン環」の置換基同士が結合して環（例えば、シクロ pentan、シクロヘキサン、シクロヘプタンなどのC₄₋₈シクロアルカン環、ベンゼン環など）を形成していてもよい。なかでも、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアミノ基、ニトロ基およびエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（好ましくは、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアリール基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、アミド化されたカルボキシル基）から選ばれた一個以上の置換基で置換されていてもよいイミダゾ[1, 2-a]ピリジン環が好ましく、置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基で置換されていてもよいイミダゾ[1, 2-a]ピリジン環が特に好ましい。また、イミダゾピリジン環を構成する窒素原子は、酸化されていてもよい。

環Bとしてのイミダゾ[1, 2-a]ピリジン環は、結合可能ないずれの位置で環Aと結合していてもよく、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン環の5位、6位、7位または8位で環Aと結合していることが好ましい。なかでも、式(I')



〔式中、R¹およびR²はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいアミノ基、ニトロ基またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基（好ましくは、水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、アミド化されたカルボキシル基）を示し、R¹およびR²は結合して環（例えば、シクロペン

タン、シクロヘキサン、シクロヘプタンなどのC₄₋₈シクロアルカン環、ベンゼン環など)を形成していてもよく、他の記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物であることが好ましい。

5 環Bが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」、および、R¹およびR²で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、前記したXで示される「置換されていてもよい2価の炭化水素基」における「2価の炭化水素基」の一つの結合手に水素原子を1個付加して形成される「炭化水素基」などが挙げられ、該「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、前記したXで示される「置換されていてもよい2価の炭化水素基」における「2価の炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様な数の同様の基などが挙げられる。

10

環Bが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい水酸基」、および、R¹およびR²で示される「置換されていてもよい水酸基」が有していてもよい置換基としては、前記したA_rで示される「置換されていてもよいナフチル基」、「置換されていてもよいフェニル基」、「置換されていてもよいインドリル基」および「置換されていてもよいベンゾチエニル基」がそれぞれ有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい水酸基」が有していてもよい置換基と同様な基などが挙げられる。

15

20 環Bが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、および、R¹およびR²で示される「置換されていてもよいアミノ基」が有していてもよい置換基としては、前記したA_rで示される「置換されていてもよいナフチル基」、「置換されていてもよいフェニル基」、「置換されていてもよいインドリル基」および「置換されていてもよいベンゾチエニル基」がそれぞれ有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」が有していてもよい置換基と同様な数の同様の基などが挙げられる。

25

環Bにおける置換基としての「エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基」、および、R¹およびR²で示される「エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基」としては、A_rで示される「置換され

ていてもよいナフチル基」、「置換されていてもよいフェニル基」、「置換されていてもよいインドリル基」および「置換されていてもよいベンゾチエニル基」がそれぞれ有していてもよい置換基としての「エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基」と同様な基などが挙げられる。

5 環Bの置換基、およびR¹ およびR² としては、それぞれ独立して水素原子または置換されていてもよいC₁ - ₄ アルキル基（好ましくは水酸基またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基で置換されていてもよいC₁ - ₄ アルキル基）が好ましい。

10 本発明における式（I）で表される化合物（以下、化合物（I）ともいう）の好ましい態様としては、例えば、式（I）が式（I'）であって、Arがハロゲン原子で置換されたナフチル基またはハロゲン原子で置換されたインドリル基であり、XがC₁₋₈アルキレン基であり、Zが-CO-であり、R¹およびR²がそれぞれ独立して水素原子、水酸基で置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基またはエステル化されたカルボキシル基であり、aが2である化合物などが挙げられ、
 15 5-[4-[3-[(5-クロロ-2-インドリル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン、5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-ヒドロキシメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン、5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-(メチルアミノカルボニル)メチル-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン、
 20 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-アミノカルボニル-1-ピペラジニル]-2-エトキシカルボニルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン、1-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル]-4-[2-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル]-2-ピペラジンカルボキサミドなどがとりわけ好ましく用いられる。

化合物（I）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物、胃酸等により加水分解な

どを起こして化合物(I)に変化する化合物をいう。化合物(I)のプロドラッグとしては、化合物(I)のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物(例えば、化合物(I)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など)、化合物(I)の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例えば、化合物(I)の水酸基がアセチル化、パルミトイ化、プロパノイ化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)、あるいは、化合物(I)のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物(例えば、化合物(I)のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチルエステル化、メチルアミド化された化合物など)等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I)から製造することができる。

また化合物(I)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件で化合物(I)に変化するものであってもよい。

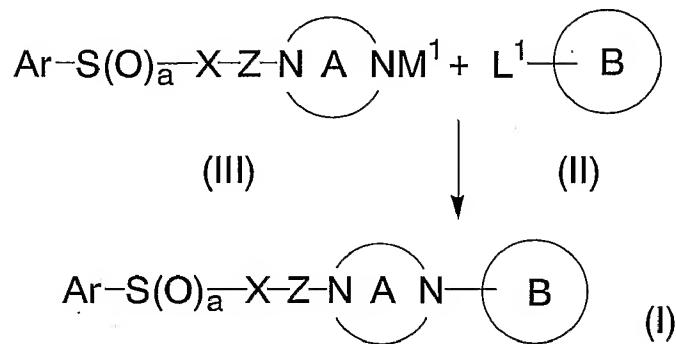
化合物(I)の塩としては、薬理学的に許容しうる塩等が挙げられ、例えばトリフルオロ酢酸、酢酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ケイ皮酸、フマル酸、ホスホン酸、塩酸、硝酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、スルファミン酸、硫酸等の酸との酸付加塩、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等の金属塩、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩等が挙げられる。

化合物(I)の光学的に活性な形態が必要とされる場合、例えば、光学的に活性な出発物を使用して、あるいは従来の方法を使用する該化合物のラセミ形態の分割によって得ることができる。

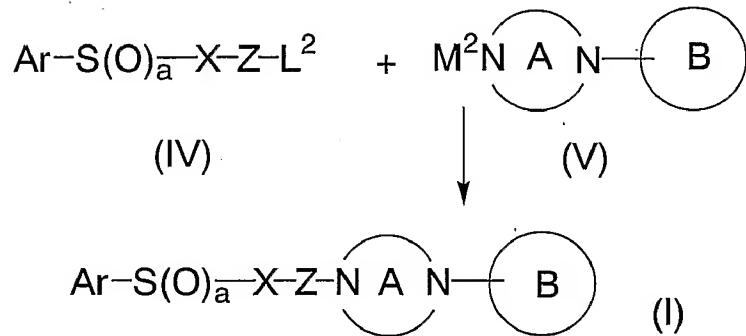
化合物(I)は、同位元素(例、³H, ¹⁴C, ³⁵S, ¹²⁵Iなど)などで標識されていてもよい。

化合物(I)又はその塩は、例えば、以下に示す方法A～Dで製造することができる。以下の反応式に記載された各化合物は、反応を阻害しないのであれば、塩を形成していてもよく、かかる塩としては、化合物(I)の塩と同様なものが挙げられる。

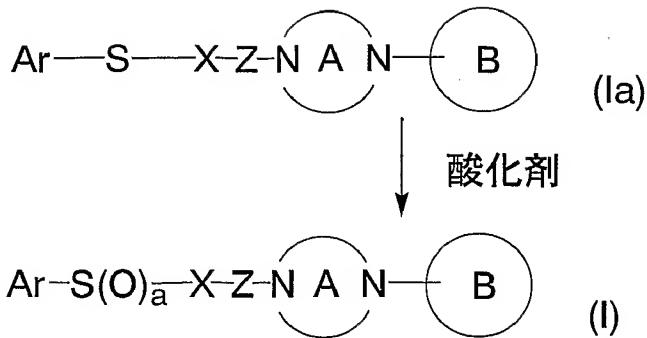
〔方法A〕



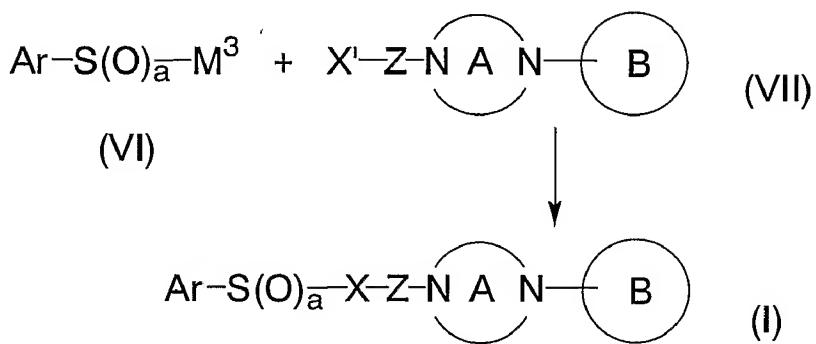
〔方法B〕



15 〔方法C〕



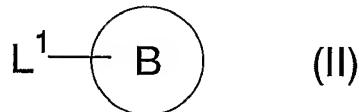
[方法D]



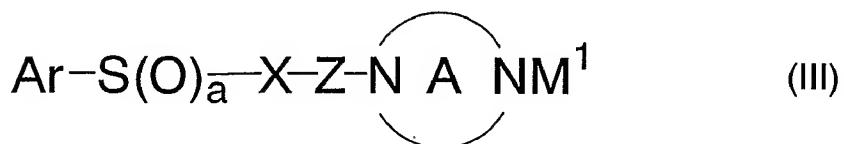
5

[方法A]

式 (II)



〔式中、L¹は脱離基（例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）あるいはスルホン酸の反応性誘導体（例、スルホン酸エステル、活性スルホン酸アミド（例、1, 2, 4-トリアゾリド、イミダゾリド等）、4級アミンスルホニル体（例、N-メチルピロリジニウム塩等）、ビススルホニルイミド（例、N-フェニルビススルホニルイミド等）等）を形成する基等）を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (II) 又はその塩と、式 (III)



15

〔式中、M¹は水素原子、アルカリ金属（例えば、リチウム、カリウム、ナトリウム、セシウムなど）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム、マグネシウムな

ど) または脱離基 (例えば、トリメチルシリル基など) を、他の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (III) 又はその塩とを反応させることによって化合物 (I) を製造することができる。化合物 (II) 又は (III) の塩としては、前記した化合物 (I) と酸付加塩を形成する酸との酸付加塩が挙げられる。

5

本反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、アルコール類 (例、メタノール、エタノール、プロパンノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等)、エーテル類 (例、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等)、エステル類 (例、ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等)、カルボン酸類 (例、ギ酸、酢酸、プロピオン酸等)、ハロゲン化炭化水素類 (例、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン等)、炭化水素類 (例、n-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等)、アミド類 (例、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等)、ケトン類 (例、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等)、ニトリル類 (例、アセトニトリル、プロピオニトリル等) 等のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独又は混合溶媒として用いられる。

10

本反応は必要により塩基の存在下に行ってもよく、そのような塩基としては、例えば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基、例えば、ギ酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等のC₁₋₆低級脂肪酸のアルカリ金属塩、例えばトリエチルアミン、トリ (n-プロピル) アミン、トリ (n-ブチル) アミン、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシリジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、γ-コリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の3級アミンが用いられる。

15

本反応において、化合物 (III) に対して化合物 (II) を0.5～5当量、好ま

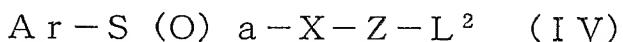
しくは0.8～2当量用いる。

反応温度は-20～200℃、好ましくは0～170℃である。

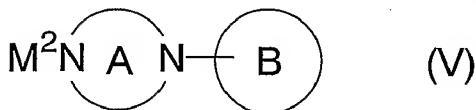
反応時間は化合物(II)又は(III)の種類、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分ないし約72時間、好ましくは約15分ないし約24時間である。

5 [方法B]

式(IV)



10 [式中、 L^2 は脱離基(例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基(例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等)、置換基を有していてもよいアリールスルホニルオキシ基(例、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、p-ブロモベンゼンスルホニルオキシ等)または水酸基で、遊離カルボン酸、その塩(無機塩、有機塩等)あるいはその反応性誘導体(例、酸ハライド、エステル、酸アジド、酸無水物、混合酸無水物、活性アミド、活性エステル、活性チオエステル等)を形成しうる基等)を、他の記号は前記と同意義を示す。]で表わされる化合物(IV)(特に、 L^2 が水酸基である化合物を遊離酸(IV')とする)と式(V)



[式中、 M^2 は水素原子、アルカリ金属(例えば、リチウム、カリウム、ナトリウム、セシウムなど)、アルカリ土類金属(例えば、カルシウム、マグネシウムなど)または脱離基を、他の記号は請求項1記載と同意義を示す。]で表される化合物(V)を反応させることにより化合物(I)を製造することができる。

本法は、化合物(V)又はその塩と遊離酸(IV')又はその塩(無機塩、有機塩等)あるいはその反応性誘導体(例えば酸ハライド、エステル、酸アジド、酸無水物、混合酸無水物、活性アミド、活性エステル、活性チオエステル等)とを反

応させることにより行われる。化合物 (V) の塩としては、前記した化合物 (I) と酸付加塩を形成する酸として述べたものとの酸付加塩が挙げられる。

化合物 (IV) に用いられる無機塩としてはアルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例えばカルシウム塩等）等が、有機塩としては例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、tert-ブチルジメチルアミン塩、ジベンジルメチルアミン塩、ベンジルジメチルアミン塩、N,N-ジメチルアニリン塩、ピリジン塩、キノリン塩等が用いられる。また酸ハライドとしては例えば酸クロライド、酸プロマイド等が、エステルとしては例えばメチル、エチル等の低級アルキルエステル類が、混合酸無水物としてはモノC₁₋₄アルキル炭酸混合酸無水物（例えば遊離酸 (IV') とモノメチル炭酸、モノエチル炭酸、モノイソプロピル炭酸、モノイソブチル炭酸、モノtert-ブチル炭酸、モノベンジル炭酸、モノ (p-ニトロベンジル) 炭酸、モノアリル炭酸等との混合酸無水物）、C₁₋₆脂肪族カルボン酸混合酸無水物（例えば遊離酸 (IV') と酢酸、シアノ酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、ピバル酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、アセト酢酸等との混合酸無水物）、C₇₋₁₁芳香族カルボン酸混合酸無水物（例えば遊離酸 (IV') と安息香酸、p-トルイル酸、p-クロロ安息香酸等との混合酸無水物）、有機スルホン酸混合酸無水物（例えばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との混合酸無水物）等が、活性アミドとしては含窒素複素環化合物とのアミド（例えば遊離酸 (IV') とピラゾール、イミダゾール、ベンゾトリアゾール等との酸アミドで、これらの含窒素複素環化合物はC₁₋₆アルキル（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等）、C₁₋₆アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等）、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素等）、オキソ、チオキソ、C₁₋₆アルキルチオ（例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）等で置換されていてもよい）等が挙げられる。

活性エステルとしては、例えば有機リン酸エステル（例えばジエトキシリノ酸エステル、ジフェノキシリノ酸エステル等）のほかp-ニトロフェニルエステル、

2,4-ジジニトロフェニルエステル、シアノメチルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、N-ヒドロキシサクシンイミドエステル、N-ヒドロキシフタルイミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、6-クロロー-1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、1-ヒドロキシ-1H-2-ピリドンエステル等が挙げられる。活性チオエステルとしては芳香族複素環チオール化合物〔これらの複素環はC₁₋₆アルキル（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等）、C₁₋₆アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等）、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素等）、C₁₋₆アルキルチオ（例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）等で置換されていてもよい〕とのエステル〔例、2-ピリジルチオールエステル、2-ベンゾチアゾリルチオールエステル〕等が挙げられる。

本反応は一般に溶媒中で行われ、必要により塩基又は縮合剤（例、カルボジイミド類（DCC、WSC、DIC等）、りん酸誘導体（例、シアノりん酸ジエチル、DPPA、BOP-C1等）、塩化4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルフォリニウム（DMTMM：クニシマラ、テトラヘドロン、1999、55、13159）等）の存在下に行われる。本反応で用いる溶媒、塩基としては、前記した方法Aで述べた溶媒、塩基と同様のものなどが用いられる。

本反応において、化合物（IV）に対して化合物（V）を0.5～5当量、好ましくは0.8～2当量用いる。

反応温度は-50～150℃、好ましくは-20～100℃である。

反応時間は化合物（IV）又は（V）の種類、溶媒および塩基の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分間ないし約100時間、好ましくは約15分間ないし約48時間である。

25

[方法C]

式（I a）



〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物（I a）又はその塩を酸化して、化合物（I）を製造することができる。

本酸化反応は酸化剤の存在下に行われる。ここで酸化剤としては、酸素、過酸化水素、例えば過安息香酸、m-クロロ過安息香酸、過酢酸等の有機過酸、例えば過塩素酸リチウム、過塩素酸銀、過塩素酸テトラブチルアンモニウム等の過塩素酸塩、例えば過ヨウ素酸ナトリウム等の過ヨウ素酸塩、過ヨウ素酸、二酸化マンガン、四酢酸鉛、例えば過マンガン酸カリウム等の過マンガン酸塩、例えばヨウ素、臭素、塩素等のハロゲン、N-ブロモコハク酸イミド、N-クロロコハク酸イミド、塩化スルフリル、クロラミンT等が挙げられる。

本反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えばアルコール類（例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等）、エーテル類（例、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等）、エステル類（例、ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等）、カルボン酸類（例、ギ酸、酢酸、プロピオン酸等）、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン等）、炭化水素類（例、n-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等）、アミド類（例、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等）、ケトン類（例、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等）、ニトリル類（例、アセトニトリル、プロピオニトリル等）等のほか、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独又は混合溶媒として用いられる。

本反応は塩基の存在下に行なうこともできる。そのような塩基としては、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素アルカリ金属などの無機塩基が用いられる。

反応は化合物（I a）に対して酸化剤は0.1～2.0当量、好ましくは約0.

4～10当量、塩基は0.1～20当量、好ましくは0.4～10当量が用いられる。

また本反応は必要により酸の存在下に行ってもよく、そのような酸としては、
5 塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、過塩素酸等の鉱酸類、メタンスルホン酸、エ
タンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、カンファースルホ
ン酸等のスルホン酸類、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等の有機
酸が用いられる。これら酸の使用量は化合物（I a）に対して0.1～20当量、
好ましくは0.5～10当量である。

反応温度は約-10℃～約250℃、好ましくは約-5℃～約150℃である。

10 反応時間は化合物（I a）、塩基又は溶媒の種類、反応温度等により異なるが、
通常約1分間～約50時間、好ましくは約5分間～約24時間である。

[方法D]

式（VI）

15 $\text{Ar}-\text{S}(\text{O})\text{a}-\text{M}^3$ (VI)

〔式中、 M^3 は水素原子、水酸基、アルカリ金属（例えば、リチウム、カリウム、
ナトリウム、セシウムなど）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム、マグネ
シウムなど）または脱離基（例えば、トリメチルシリル基など）を、他の記号は
請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と式（VII）



〔式中、 X' はアルケニルまたはアルキニル（好ましくは、 C_{2-8} アルケニルまたは C_{2-8} アルキニル）、あるいは脱離基（例、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、
臭素、ヨウ素等）、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル
スルホニルオキシ基（例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、
トリフルオロメタンスルホニルオキシ等）、置換基を有していてもよいアリール
スルホニルオキシ基（例、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオ
キシ、p-ブロモベンゼンスルホニルオキシ等）または水酸基など）を有するアル
キル（好ましくは、 C_{1-8} アルキル）を示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕で

表わされる化合物 (VII) を反応させることにより化合物 (I) を製造することができる。

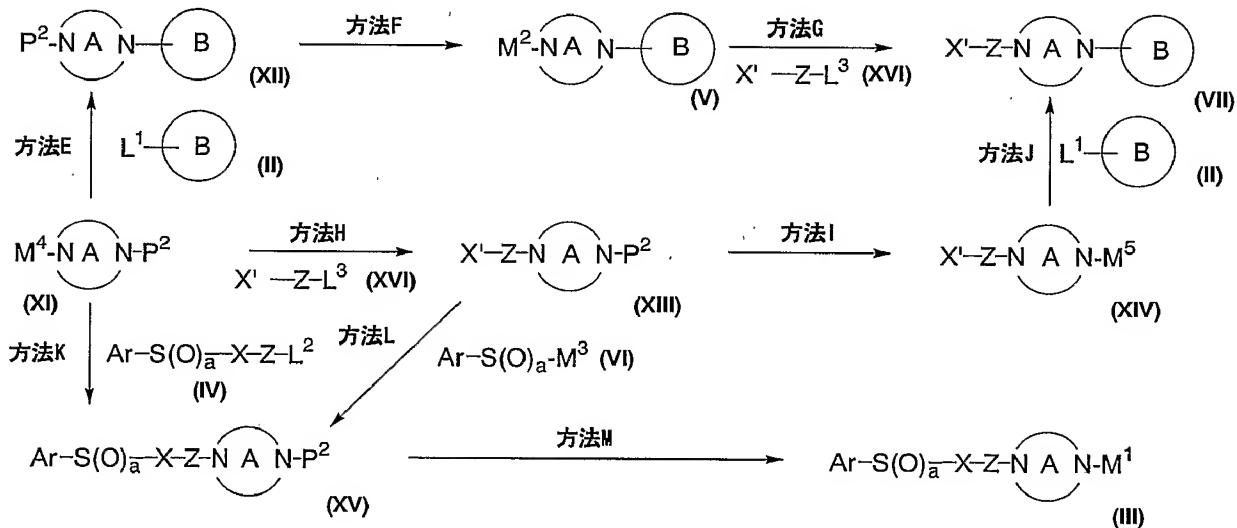
本反応は一般に溶媒中で行われ、必要により塩基の存在下に行われる。本反応で用いる溶媒、塩基としては前記した方法Aで述べた溶媒、塩基と同様のものなどが用いられる。

本反応において、化合物 (VI) に対して化合物 (VII) 0.5～3当量、好ましくは0.8～2当量を用いる。

反応温度は-50～150℃、好ましくは-20～120℃である。

反応時間は化合物 (VI) 又は (VII) の種類、溶媒および塩基の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分間ないし約100時間、好ましくは約15分間にないし約24時間である。

上記各反応で用いる原料化合物 (III)、(V) および (VII) は、例えば、以下の方法により合成することができる。



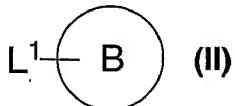
[方法E]

式(XI)

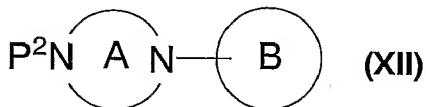


〔式中、P²はアミノ基の保護基を示し、M⁴は水素原子、アルカリ金属（例えば、

リチウム、カリウム、ナトリウム、セシウムなど)、アルカリ土類金属(例えば、カルシウム、マグネシウムなど)または脱離基(例えば、トリメチルシリル基など)を、他の記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物(XI)又はその塩と、式(II)



[式中の記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物(II)又はその塩を反応させることにより式(XII)

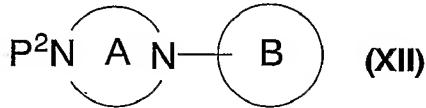


10 〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物(XII)又はその塩を製造することができる。

本反応は、方法Aにおける化合物(II)と化合物(III)との反応で説明された反応条件、反応溶媒、反応時間等、又はそれに準ずる方法によって行われる。

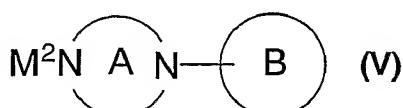
[方法F]

15 式(XII)



〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(XII)又はその塩のアミノ基の保護基を除去するか、または脱保護によって得られたアミノ基上の水素原子をアルカリ金属、アルカリ土類金属、または脱離基に変換することにより式

20 (V)



〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物(V)又はその塩を製造することができる。

アミノの保護基としては、例えば置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル(例えば、ホルミル、アセチル、エチルカルボニルなど)、フェニルカル

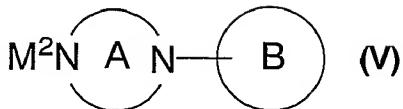
ルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）、 C_{6-10} アリールオキシカルボニル（例えば、フェノキシカルボニルなど）など）、 C_{7-10} アラルキルオキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニルなど）、トリチル、フタロイルなどが用いられる。これらの保護基は、1ないし4個程度のハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードなど）、 C_{1-6} アルキルカルボニル（例えば、アセチル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど）、ニトロなどで置換されていてもよい。

アミノ基の保護基の除去方法としては、例えばティ・ダブル・グリーンら、“プロテクティブ グループ イン オーガニック シンセシス”、1991年、ウイリー アンド サンズ、インク、ニューヨーク (T. W. Green et al. "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. New York) などに記載の方法またはそれに準じた方法によって行うことができる。例えば酸、塩基、還元、紫外光、酢酸パラジウム等を使用する方法等が用いられる。

アミノ基上の水素原子をアルカリ金属、アルカリ土類金属または脱離基に置換する方法としては、例えばエス・パタイら、“ザ ケミストリー オブ ファンクショナル グループス、サプリメントF 2、ザ ケミストリー オブ アミノ、ニトロソ、ニトロ アンド リレイティド グループス パート1”、1996年、ウイリー アンド サンズ、インク、ニューヨーク (The chemistry of functional groups, Supplement F2, The chemistry of amino, nitroso, nitro, and related compounds Part 1, 1996, John Wiley & Sons, Inc. New York) および エス・パタイら、“ザ ケミストリー オブ ファンクショナル グループス、サプリメントF 2、ザ ケミストリー オブ アミノ、ニトロソ、ニトロ アンド リレイティド グループス パート2”、1996年、ウイリー アンド サンズ、インク、ニューヨーク (The chemistry of functional groups, Supplement F2, The chemistry of amino, nitroso, nitro, and related compounds Part 2, 1996, John Wiley & Sons, Inc. New York) などに記載の方法またはそれに準じた方法によって行うことができる。例えば水素化ナトリウム、メチルマグネシウムブロミドまたはN-トリメチルシリルアセトアミド等を使用する方法等が用いられる。

[方法G]

式(V)

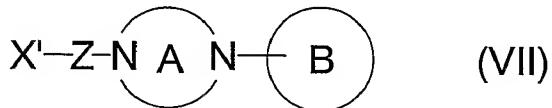


[式中の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (V) 又はその塩と、式 (XVI)

5



[式中、 L^3 は脱離基を、他の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (XVI) 又はその塩を反応させることにより式 (VII)



10 [式中、記号は前記と同意義を示す。] で表わされる化合物 (VII) 又はその塩を製造することができる。

L^3 で示される脱離基としては、 L^2 として示される脱離基と同様のものなどが用いられる。

15 本反応における反応条件、反応溶媒、反応時間等は方法Bにおける化合物 (IV) と化合物 (V) との反応で説明されたのと同様の反応条件等又はそれに準ずる方法によって行われる。

[方法H]

式 (XI)



20

[式中の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (XI) 又はその塩と、式 (XVI)



25 [式中の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (XVI) 又はその塩を反応させることにより式 (XIII)



[式中、記号は前記と同意義を示す。] で表わされる化合物 (XIII) 又はその塩を製造することができる。

本反応は、方法Bにおける化合物 (IV) と化合物 (V) との反応で説明されたのと同様の反応条件、反応溶媒、反応時間等、又はそれに準ずる方法によって行われる。

[方法 I]

式 (XIII)



10

[式中、記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (XIII) 又はその塩のアミノ基の保護基を除去するか、または脱保護によって得られたアミノ基上の水素原子をアルカリ金属、アルカリ土類金属、または脱離基に変換することにより式 (XIV)



15

[式中、M⁵は水素原子、アルカリ金属（例えば、リチウム、カリウム、ナトリウム、セシウムなど）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム、マグネシウムなど）または脱離基（例えば、トリメチルシリル基など）を、他の記号は前記と同意義を示す。] で表わされる化合物 (XIV) 又はその塩を製造することができる。

20

本反応における反応条件、反応溶媒、反応時間等は方法Fにおける化合物 (XII) の脱保護反応で説明された反応条件等又はそれに準ずる方法によって行われる。

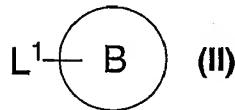
[方法 J]

式 (XIV)

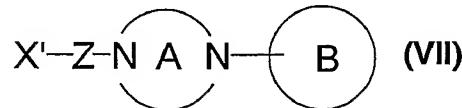


25

〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XIV) 又はその塩と、
式 (II)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (II) 又はその塩を反
応させることにより式 (VII)



〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (VII) 又はその塩を
製造することができる。

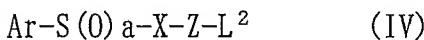
本反応における反応条件、反応溶媒、反応時間等は方法Aにおける化合物 (II)
と化合物 (III) との反応で説明された反応条件等又はそれに準ずる方法によって
行われる。

[方法K]

式 (XI)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XI) 又はその塩と、
式 (IV)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (IV) 又はその塩を反
応させることにより式 (XV)



〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (XV) 又はその塩を
製造することができる。

本反応における反応条件、反応溶媒、反応時間等は方法Bにおける化合物 (IV)
と化合物 (V) との反応で説明された反応条件等又はそれに準ずる方法によって行

われる。

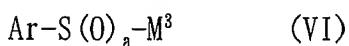
[方法L]

式(XIII)



[式中、記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (XIII) 又はその塩と、

式 (VI)



[式中の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (VI) 又はその塩を反

10 応させることにより式 (XV)



[式中の記号は前記と同意義を示す。] で表わされる化合物 (XV) を製造する。

必要に応じ、生成物を酸化してイオウ原子の酸化数を増すことができる。

本反応における反応条件、反応溶媒、反応時間等は方法Dにおける化合物 (VI)

15. と化合物 (VII) との反応で説明された反応条件、反応溶媒等又はそれに準ずる方
法によって行われる。イオウ原子の酸化反応における反応条件、反応溶媒、反応
時間等は方法Cにおける化合物 (Ia) の酸化反応で説明された酸化剤、反応条件、
反応溶媒等又はそれに準ずる方法によって行われる。

20 [方法M]

式(XV)



[式中、記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (XV) 又はその塩のア

25 ミノ基の保護基を除去するか、または脱保護によって得られたアミノ基上の水素

原子をアルカリ金属、アルカリ土類金属、または脱離基に変換することにより式
(III)



[式中、記号は前記と同意義を示す。] で表わされる化合物 (III) 又はその塩を製造することができる。

本反応における反応条件、反応溶媒、反応時間等は方法 F における化合物 (XII) の脱保護反応で説明された反応条件等又はそれに準ずる方法によって行われる。

上述の製造方法 A ないし M において用いられた原料化合物 (II) は、例えば特開平 5-051383 号公報、特開平 5-039221 号公報、欧州特許出願公開第 471236 号明細書、ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー・チミカ・セラピューティカ (European Journal of Medicinal Chemistry, Chimica Therapeutica), 1978 年, 第 13 卷, 第 3 号, p. 271-276 などに記載の方法またはそれに準じた方法によって製造することができる。また、他の原料化合物 (IV)、(VI)、(XI) および (XVI) は自体公知の方法 (例えば、国際公開第 02/06234 号パンフレットなどに記載の方法) 又はそれに準ずる方法によって製造することができる。

前記本発明の各反応によって化合物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体又はその他の塩に変換することもできる。

前記反応で用いられる合成中間体のなかでも、3-(5-ハロゲノ-2-インドリル)スルホニルプロピオン酸、そのエステルもしくはそのアミド、またはそれらの塩 [好ましくは、3-(5-クロロ-2-インドリル)スルホニルプロピオン酸、そのエステルもしくはそのアミド、またはそれらの塩]、および、3-(1-tert-ブトキシカルボニル-5-ハロゲノ-2-インドリル)スルホニルプロピオン酸、そのエステルもしくはそのアミド、またはそれらの塩 [好ましくは、3-(1-tert-ブトキシカルボニル-5-クロロ-2-インドリル)スルホニルプロピオン酸、そのエステルもしくはそのアミド、またはそれらの塩] は、新規化合物であり、化合物 (I) を合成するのに有利に用いられる。

ここで、塩としては、反応に支障を来たさないものであれば、何れのものでもよいが、例えば、化合物（I）で用いられる塩と同様なものなどが挙げられる。

エステルとしては、反応に支障を来たさないものであれば、何れのものでもよいが、例えば、エステルとしては例えば（1）メチル、エチル、*tert*-ブチル等の低級アルキルC₁ - 6エステル類、（2）有機リン酸エステル（例えばジエトキシリン酸エステル、ジフェノキシリン酸エステル等）、（3）p-ニトロフェニルエステル、（4）2,4-ジニトロフェニルエステル、（5）シアノメチルエステル、（6）ペンタクロロフェニルエステル、（7）N-ヒドロキシサクシニミドエステル、（8）N-ヒドロキシフタルイミドエステル、（9）1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、（10）6-クロロ-1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、（11）1-ヒドロキシ-1H-2-ピリドンエステル、（12）チオエステル〔例えば、芳香族複素環チオール化合物〔これらの複素環はC₁ - 6アルキル（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、*tert*-ブチル等）、C₁ - 6アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*tert*-ブトキシ等）、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素等）、C₁ - 6アルキルチオ（例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）等で置換されていてよい〕とのエステル〔例、2-ピリジルチオールエステル、2-ベンゾチアゾリルチオールエステル〕等〕などが挙げられる。

アミドとしては、反応に支障を来たさないものであれば、何れのものでもよいが、例えば、含窒素複素環化合物とのアミド（例えばピラゾール、イミダゾール、ベンゾトリアゾール等との酸アミドで、これらの含窒素複素環化合物はC₁ - 6アルキル（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、*tert*-ブチル等）、C₁ - 6アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*tert*-ブトキシ等）、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素等）、オキソ、チオキソ、C₁ - 6アルキルチオ（例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）等で置換されていてよい）などが挙げられる。

3-(5-ハロゲノ-2-インドリル)スルホニルプロピオン酸、そのエステル、アミド又はそれらの塩、および、3-(1-tert-ブトキシカルボニル-5-ハロゲノ-2-インドリル)スルホニルプロピオン酸、そのエステル、アミド又はそれらの塩は、酸ハライド、混合酸無水物などに誘導された後に、化合物(I)を合成するための反応に用いられてもよく、酸ハライドとしては例えば酸クロライド、酸プロマイド等が、混合酸無水物としてはモノ C_{1-4} アルキル炭酸混合酸無水物（例えば、モノメチル炭酸、モノエチル炭酸、モノイソプロピル炭酸、モノイソブチル炭酸、モノtert-ブチル炭酸、モノベンジル炭酸、モノ(p-ニトロベンジル)炭酸、モノアリル炭酸等との混合酸無水物）、 C_{1-6} 脂肪族カルボン酸混合酸無水物（例えば、酢酸、シアノ酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、ピバル酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、アセト酢酸等との混合酸無水物）、 C_{7-11} 芳香族カルボン酸混合酸無水物（例えば、安息香酸、p-トルイル酸、p-クロロ安息香酸等との混合酸無水物）、有機スルホン酸混合酸無水物（例えばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との混合酸無水物）等が挙げられる。

このようにして得られる化合物(I)は、反応混合物から自体公知の手段、例えば抽出、濃縮、中和、濾過、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の手段を用いることによって、単離、精製することができる。

化合物(I)の塩は、それ自体公知の手段に従い、例えば化合物(I)に無機酸又は有機酸を加えることによって製造することができる。

化合物(I)に光学異性体が存在し得る場合、これら個々の光学異性体およびそれら混合物のいずれも当然本発明の範囲に包含されるものであり、所望によりこれらの異性体をそれ自体公知の手段に従い光学分割もしくは個別に製造することもできる。

また、化合物(I)又はその塩は水和物であってもよく、水和物および非水和物のいずれも本発明の範囲に包含されるものである。

本発明の化合物(I)又はその塩は、低毒性で安全であり、FXaを阻害し、抗

凝固作用を有するので、動物とりわけ哺乳動物（例えばヒト、サル、ネコ、ブタ、ウマ、ウシ、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ウサギ等）の各種動脈および静脈血栓症、例えば、心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症、閉塞・性動脈硬化症、エコノミークラス症候群、手術中・術後の血栓塞栓症、ならびに次のような疾患の予防又は治療に有用であり、中でも虚血性脳梗塞（特に、心房細動等による心原性脳塞栓症や動脈硬化の進展又は血液凝固系亢進に起因した虚血性脳梗塞）、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症等の予防又は治療に使用することが好ましい。

脳：

脳梗塞、虚血性脳血管障害、心房細動や心不全並びに弁膜症などに起因した脳塞栓症、急性虚血性脳卒中、急性期脳血栓症、くも膜下出血後の脳血管攣縮、アルツハイマー病、一過性脳虚血発作（TIA）、混合痴呆、脳血管性痴呆、無症候性/多発性脳梗塞、ラクナ梗塞等の予防・治療、脳梗塞の予後改善・二次発症予防、頭蓋外および内動脈バイパス術後の血栓予防・治療、脳梗塞（とりわけ虚血性脳血管障害）に対する血栓溶解剤との併用又は補助的使用、脳梗塞発症予防におけるアスピリンなどの抗血小板薬との併用療法等。

心臓：

急性心筋梗塞などの急性冠動脈疾患、心筋梗塞、虚血性冠動脈疾患、不安定狭心症、心筋症、急性心不全、うつ血性慢性心不全、弁膜症等の予防・治療、狭心症など急性冠動脈疾患の予後改善・二次発症予防、人工弁又は人工心臓置換術後の血栓予防・治療、ステント留置又はP T C A（経皮的冠動脈血管形成術）施行又はアテレクトミー等冠動脈インターベンション後の血管再閉塞および狭窄の予防・治療、冠動脈バイパス術後の血管再閉塞および狭窄の予防・治療、急性冠動脈疾患に対する血栓溶解剤との併用又は補助的使用、心筋梗塞発症予防におけるアスピリンなど抗血小板薬との併用療法等。

末梢：

深部静脈血栓症、慢性動脈閉塞症、閉塞性動脈硬化症、バージャー病など末梢循環不全、凍傷後の末梢循環不全、動脈瘤、静脈瘤、成人性呼吸促迫症候群、急性腎不全、慢性腎疾患（例えば糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎、I g A腎症等）、

糖尿病性の循環障害、疼痛、神経障害、糖尿病性網膜症など糖尿病性合併症等の予防・治療、深部静脈血栓症の予後改善・二次発症予防、人工股関節全置換術（THA）・人工膝関節全置換術（TKA）を含む関節手術後の深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症の予防・治療、脊椎手術を含む整形外科・形成外科・一般外科手術後の深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症の予防・治療、末梢血管バイパス術又は人工血管・大静脈フィルター留置後の血栓予防・治療、ステント留置又はP T A（経皮的血管形成術）施行又はアテレクトミー等末梢血管インターベンション後の血管再閉塞および狭窄の予防・治療、急性内科疾患に伴う深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症の予防・治療、深部静脈血栓症および肺血栓塞栓症に対する血栓溶解剤との併用又は補助療法、閉塞性動脈硬化症など末梢循環不全治療におけるアスピリンなど抗血小板薬との併用療法等。

その他：

肺塞栓症、急性肺塞栓症、エコノミークラス症候群、透析による血小板減少・血液凝固系亢進・補体活性化、大手術時の血小板減少、血小板減少性紫斑病、動脈硬化の進展・癌転移・全身性炎症反応症候群（S I R S）又は肺炎・癌・白血病・大手術・敗血症患者などで発症する播種性血管内凝固症候群（D I C）、阻血又は虚血又は血液の鬱滞による肝機能障害などの各種臓器障害、ショック又はD I Cの進行によって生じる各種臓器不全（例えば、肺不全、肝不全、腎不全、心不全等）、全身性エリテマトーデス、膠原病、甲状腺機能亢進症、産褥麻痺などの予防・治療、移植時の拒絶反応抑制、移植時の臓器保護又は機能改善、血液体外循環時の灌流血液の凝固防止、ヘパリン投与に起因した血小板減少症発症時の代替療法的使用、褥創や創傷治癒の促進、各種ホルモン補充療法時の血液過凝固反応の亢進抑制、ワルファリンを含むクマリン系薬剤耐性又は禁忌患者への代替療法的使用、血液製剤又は血液凝固因子含有製剤投与時の過凝固反応の亢進抑制等。

本発明の化合物（I）又はその塩はそのままあるいは薬理学的に許容される担体を配合し、経口的又は非経口的に投与することができる。

化合物（I）又はその塩を含有する本発明の製剤は、経口投与する場合の剤形と

しては、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等が挙げられ、また、非経口投与する場合の剤形としては、例えば注射剤、注入剤、点滴剤、坐剤等が挙げられる。また、適当な基剤（例、酪酸の重合体、グリコール酸の重合体、酪酸-グリコール酸の共重合体、酪酸の重合体とグリコール酸の重合体との混合物、ポリグリセロール脂肪酸エステル等）と組合せ徐放性製剤とすることも有効である。

本発明製剤中の化合物（I）又はその塩の含有量は、製剤の形態に応じて相違するが、通常、製剤全体に対して2ないし85重量%、好ましくは5ないし70重量%である。

化合物（I）又はその塩を上記の剤形に製造する方法としては、当該分野で一般的に用いられている公知の製造方法を適用することができる。また、上記の剤形に製造する場合には、必要に応じて、その剤形に製する際に製剤分野において通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、界面活性剤、懸濁化剤、乳化剤等を適宜、適量含有させて製造することができる。

例えば、化合物（I）又はその塩を錠剤に製する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を含有させて製造することができ、丸剤および顆粒剤に製する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤等を含有させて製造することができる。また、散剤およびカプセル剤に製する場合には賦形剤等を、シロップ剤に製する場合には甘味剤等を、乳剤又は懸濁剤に製する場合には懸濁化剤、界面活性剤、乳化剤等を含有させて製造することができる。

賦形剤の例としては、乳糖、白糖、ブドウ糖、でんぷん、蔗糖、微結晶セルロース、カンゾウ末、マンニトール、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等が挙げられる。

結合剤の例としては、5ないし10重量%デンプンのり液、10ないし20重量%アラビアゴム液又はゼラチン液、1ないし5重量%トラガント液、カルボキシメチルセルロース液、アルギン酸ナトリウム液、グリセリン等が挙げられる。

崩壊剤の例としては、でんぷん、炭酸カルシウム等が挙げられる。

滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、精製タルク等が挙げられる。

甘味剤の例としては、ブドウ糖、果糖、転化糖、ソルビトール、キシリトール、
5 グリセリン、単シロップ等が挙げられる。

界面活性剤の例としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、ソルビタンモノ脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシル40等が挙げられる。

懸濁化剤の例としては、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ベントナイト等が挙げられる。

10 乳化剤の例としては、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、ポリソルベート80等が挙げられる。

更に、化合物(I)又はその塩を上記の剤形に製造する場合には、所望により、精製分野において通常用いられる着色剤、保存剤、芳香剤、矯味剤、安定剤、粘稠剤等を適量、適量添加することができる。

15

化合物(I)又はその塩を含有する本発明の製剤は、安定かつ低毒性で安全に使用することができる。その1日の投与量は患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路等によって異なるが、例えば血栓症の患者に経口投与する場合には、成人(体重約60kg)1日当りの投与量は有効成分(化合物(I)又はその塩)として約1ないし2000mg、好ましくは約3ないし1000mg、さら好ましくは約10ないし500mgであり、これらを1回または2ないし3回に分けて投与することができる。

20
25

本発明の化合物(I)又はその塩を非経口的に投与する場合は、通常、液剤(例えば注射剤)の形で投与する。その1回投与量は投与対象、対象臓器、症状、投与方法などによって異なるが、例えば注射剤の形にして、通常体重1kgあたり約0.01mg～約100mg、好ましくは約0.01～約50mg、より好ましくは約0.01～約20mgを静脈注射により投与するのが好都合である。注射剤としては、静脈注射剤のほか、皮下注射剤、皮内注射剤、筋肉注射剤、点滴注射剤などが含まれ、また持続性製剤としては、イオントフォレシス経皮剤な

どが含まれる。かかる注射剤は自体公知の方法、すなわち、本発明の化合物（I）又はその塩を無菌の水性液もしくは油性液に溶解、懸濁または乳化することによって調製される。注射用の水性液としては生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液（例えば、D-ソルビトール、D-マンニトール、塩化ナトリウムなど）などがあげられ、適当な溶解補助剤、例えばアルコール（例えばエタノール）、ポリアルコール（例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール）、非イオン性界面活性剤（例えばポリソルベート80、HCO-50）などと併用してもよい。油性液としては、ゴマ油、大豆油などがあげられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどと併用してもよい。また、緩衝剤（例えば、リン酸緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液）、無痛化剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカインなど）、安定剤（例えば、ヒト血清アルブミン、ポリエチレングリコールなど）、保存剤（例えば、ベンジルアルコール、フェノールなど）などと配合してもよい。調製された注射液は、通常、アンプルに充填される。

本発明の化合物は、適宜、血栓溶解剤（例、TPA、ウロキナーゼ等）、アルツハイマー治療薬（例えばカラン等）、コレステロール治療薬（例、シンバスタチン、プラバスタチン等のHMG-COA還元酵素阻害薬等）、TG低下薬（例、クロフィブロート等）、AII拮抗薬（例、カンデサルタン シレキセチル、ロサルタン等）、抗血小板薬（例、クロピドグレル、アブシキシマブ、アスピリン等）、Ca拮抗薬（例、カルスロット、アムロジピン等）、ACE阻害薬（例、エナラプリル、カプトプリル等）、 β 遮断薬（例、メトプロロール、カルベジロール等）、抗不整脈薬（例、プロカインアミド等）等の薬剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。該併用薬剤は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、抗体であるか、あるいはワクチン等であってもよい。この際、本発明の化合物と併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬剤とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、（1）本発明の化合物と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、（2）本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、（3）本発明の化

合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4)本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5)本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与(例えば、本発明の化合物→併用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与)などが挙げられる。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明の化合物1重量部に対し、併用薬剤を0.01ないし100重量部用いればよい。

本発明はさらに下記の実施例、製剤例および実験例で詳しく説明されるが、これらの例は単なる実例であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出はTLC (Thin Layer Chromatography, 薄層クロマトグラフィー) による観察下に行なわれた。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク(Merck)社製の60F254または富士シリシア化学社製のNHを、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法としてUV検出器を採用した。カラム用シリカゲルは同じくメルク社製のキーゼルゲル60(70ないし230メッシュ)またはキーゼルゲル60(230ないし400メッシュ)を用いた。カラム用塩基性シリカゲルは富士シリシア化学社製の塩基性シリカNH-DM1020(100ないし200メッシュ)を用いた。NMRスペクトルは内部又は外部基準としてテトラメチルシランを用いてバリアンGemini 200型または300型スペクトロメーターで測定し、化学シフトをδ値で、カップリング定数をHzで示した。IRスペクトルは島津FTZIR-8200型スペクトロメーターで測定した。混合溶媒において()内に示した数値は各溶媒の容量混合比である。また溶液における%は溶液100ml中のg数を表わす。また参考例、実施例中の記号は次のような意味である。

s	: シングレット (singlet)
d	: ダブルレット (doublet)
t	: トリプレット (triplet)
q	: クワルテット (quartet)
5 dd	: ダブル ダブルレット (double doublet)
m	: マルチプレット (multiplet)
br	: ブロード (broad)
br s	: ブロード シングレット (broad singlet)
J	: カッピング定数 (coupling constant)
10 WSC	: 水溶性カルボジイミド
THF	: テトラヒドロフラン
DMF	: ジメチルホルムアミド
DMSO	: ジメチルスルホキシド
HOBt	: 1-ヒドロキシベンズトリアゾール

15

実施例1

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・塩酸塩

1a) 5-[4-(tert-ブトキカルボニル)-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

20

5-クロロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(4.58 g)とピペラジン(25.8 g)を混合し、アルゴン雰囲気下、125°Cで18時間かき混ぜた。得られた固体に水(200 mL)とクロロホルム(200 mL)を加え、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水(200 mL)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をエタノール(100 mL)に溶かし、二炭酸-ジ-tert-ブチル(6.55 g)を室温で滴下し、反応液を室温で1時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物に水(200 mL)を加え、酢酸エチル(200 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(200 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム(溶出液；酢酸エチル/エタノール 10:1)で精製し、題記化合物 8.39 g (収率93%)

を淡黄色固体として得た。NMR (CDCl_3) δ 1.50 (9H, s), 3.06-3.11 (4H, m), 3.54-3.82 (4H, m), 6.30 (1H, d, J = 7.2), 7.18 (1H, dd, J = 9.2, 7.2), 7.42 (1H, d, J = 8.8), 7.57 (1H, s), 7.66 (1H, s).

1b) 5-(1-ピペラジニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩

実施例1a)で得られた5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン (8.39 g) を濃塩酸 (22.8 mL) に加え、室温で20分間かき混ぜた。反応液にエタノール (85 mL) を加え、得られた混合物を減圧濃縮し、析出した結晶をろ取した。結晶をエタノール (10 mL) とジエチルエーテル (10 mL) で洗浄後、減圧乾燥し題記化合物 5.24 g (収率69%) を白色結晶として得た。NMR (D_2O) δ 3.59-3.61 (4H, m), 3.61-3.66 (4H, m), 7.15 (1H, d, J = 7.8), 7.70 (1H, d, J = 9.2), 7.92-8.00 (2H, m), 8.06 (1H, s).

1c) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオン酸 (0.75 g) と $\text{HOBT} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.57 g) のアセトニトリル (15 mL) 溶液へWSC (0.72 g) を加え、室温で20分間かき混ぜた。反応混合物へ実施例1b)で得られた5-(1-ピペラジニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩 (0.83 g) とトリエチルアミン (1.1 mL) とDBU (0.9 mL) のアセトニトリル (10 mL) 溶液を室温で滴下し、反応液を室温で3時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物に水 (50 mL) を加え、クロロホルム (50 mL) で抽出した。抽出液を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラム (溶出液; 酢酸エチル/エタノール 5:1) で精製し、題記化合物 1.09 g (収率91%) を淡黄色粉末として得た。NMR (CDCl_3) δ 2.96 (2H, t, J = 3.6), 3.00-3.22 (4H, m), 3.61 (2H, t, J = 4.0), 3.65-3.92 (4H, m), 6.28 (1H, d, J = 6.9), 7.19 (1H, dd, J = 9.0, 6.9), 7.44 (1H, d, J = 9.0), 7.55 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 8.7), 7.67 (1H, s), 7.91-7.96 (4H, m), 8.50 (1H, br).

1d) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・塩酸塩

実施例1c)で得られた5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩 (0.83 g) を濃塩酸 (22.8 mL) に加え、室温で20分間かき混ぜた。反応液にエタノール (85 mL) を加え、得られた混合物を減圧濃縮し、析出した結晶をろ取した。結晶をエタノール (10 mL) とジエチルエーテル (10 mL) で洗浄後、減圧乾燥し題記化合物 5.24 g (収率69%) を白色結晶として得た。NMR (D_2O) δ 3.59-3.61 (4H, m), 3.61-3.66 (4H, m), 7.15 (1H, d, J = 7.8), 7.70 (1H, d, J = 9.2), 7.92-8.00 (2H, m), 8.06 (1H, s).

ル]-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(1.3 g)のエタノール(15 mL)溶液へ濃塩酸(0.44 mL)を室温で加えた。得られた混合物を減圧濃縮し、残留物にエタノール-ジエチルエーテルを加え、析出した沈殿をろ取した。沈殿をエーテル(10 mL)で洗浄し、減圧乾燥して題記化合物 1.22 g (収率87%)を白色粉体として得た。

5 NMR (DMSO-d₆) δ 2.83 (2H, t, J = 7.4), 2.94-3.08 (2H, m), 3.08-3.20 (2H, m), 3.48-3.84 (6H, m), 6.98 (1H, d, J = 7.4), 7.68-7.76 (2H, m), 7.90-8.04 (2H, m), 8.18-8.24 (2H, m), 8.24-8.32 (3H, m), 8.68 (1H, br). LC/MS 483 (M-HCl).

10 実施例2

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン・塩酸塩

2a) 5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

15 5-クロロ-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(5.00 g)とピペラジン(25.8 g)を混合し、アルゴン雰囲気下、125°Cで18時間かき混ぜた。得られた固体に水(200 mL)とクロロホルム(200 mL)を加え、有機層を分液した。有機層を飽和食塩水(200 mL)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をエタノール(100 mL)に溶かし、二炭酸-ジ-tert-ブチル(6.55 g)を室温で滴下後、室温で1時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物に水(200 mL)を加え、酢酸エチル(200 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(200 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム(溶出液；酢酸エチル/エタノール 10:1)で精製し、題記化合物 8.46 g (収率89%)を淡黄色固体として得た。NMR (CDCl₃) δ 1.50 (9H, s), 2.48 (3H, s), 2.97-3.15 (4H, m), 3.58-3.78 (4H, m), 6.23 (1H, d, J = 8.2), 7.13 (1H, dd, J = 8.8, 7.0), 7.28-7.35 (2H, m).

25 2b) 5-(1-ピペラジニル)-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン・2塩酸塩

実施例2a)で得られた5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(8.46 g)を濃塩酸(22.0 mL)に加え、室温で20分間

かき混ぜた。反応液にエタノール(90 mL)を加え、得られた混合物を減圧濃縮し、析出した結晶をろ取した。結晶をエタノール(10 mL)とジエチルエーテル(10 mL)で洗浄後、減圧乾燥して題記化合物 6.28 g (収率81%)を淡黄色結晶として得た。NMR (D_2O) δ 2.59 (3H, s), 3.48-3.61 (4H, m), 3.61-3.72 (4H, m), 7.11 (1H, d, J = 7.8), 7.61 (1H, d, J = 9.0), 7.80 (1H, s), 7.91 (1H, dd, J = 8.8, 7.8).

2c) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例2b)で得られた5-(1-ピペラジニル)-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩(0.87 g)から実施例1c)と同様にして題記化合物 1.16 g (収率93%)を得た。NMR ($CDCl_3$) δ 2.48 (3H, s), 2.89-3.18 (6H, m), 3.60 (2H, m), 3.66-3.90 (4H, m), 6.22 (1H, d, J = 4.8), 7.14 (1H, dd, J = 5.8, 4.8), 7.28 (1H, s), 7.33 (1H, d, J = 5.2), 7.59-7.62 (1H, m), 7.88-8.01 (4H, m), 8.49 (1H, br).

15 2d) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン・塩酸塩

実施例2c)で得られた5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(1.33 g)から実施例1d)と同様にして題記化合物 1.24 g (収率87%)を白色粉体として得た。NMR ($DMSO-d_6$) δ 2.52 (3H, s), 2.84 (2H, t, J = 7.4), 2.94-3.08 (2H, m), 3.08-3.23 (2H, m), 3.23-3.54 (2H, m), 3.54-3.78 (4H, m), 6.93 (1H, d, J = 7.2), 7.60 (1H, d, J = 8.8), 7.71-7.76 (1H, m), 7.88 (1H, dd, J = 8.8, 8.0), 7.99 (1H, s), 8.03-8.04 (1H, m), 8.18-8.32 (3H, m), 8.68 (1H, br). LC/MS 497 (M-HCl).

25 実施例3

5-[4-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニル-5-クロロ-2-インドリル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

3a) 3-[(5-クロロ-2-インドリル)チオ]プロピオニ酸tert-ブチル

5-クロロオキシインドール(25.8 g)とローソン試薬(93.5 g)をピリジン(300

mL)に加え、混合物を16時間還流した。反応液を氷水(2 L)へ注ぎ込み、室温で18時間放置した。析出した固体をろ取し、水(100 mL)で洗浄後、乾燥した。得られた黄色固体のアセトニトリル(200 mL)懸濁液へアクリル酸tert-ブチル(22.6 mL)とトリエチルアミン(21.5 mL)を加え、1時間還流した。溶媒を減圧留去し、残留物に水(150 mL)を加え、酢酸エチル(150 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(150 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム(溶出液；酢酸エチル/ヘキサン 1:4)で精製し、題記化合物 24.1 g(収率50%)を淡黄色固体として得た。NMR (CDCl_3) δ 1.47 (9H, s), 2.55 (2H, t, J = 6.9), 3.03 (2H, t, J = 6.9), 6.58-6.59 (1H, m), 7.12-7.15 (1H, m), 7.24-7.27 (1H, m), 7.51-7.52 (1H, m), 8.73 (1H, br).

3b) 3-[(5-クロロ-2-インドリル)スルホニル]プロピオン酸tert-ブチル

実施例3a)で得られた3-[(5-クロロ-2-インドリル)チオ]プロピオン酸tert-ブチル(1.56 g)のジクロロメタン(15 mL)溶液に70% 3-クロロ過安息香酸(3.08 g)を0°Cで加え、混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応液をジクロロメタン(50 mL)で希釈し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液(50 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50 mL)、飽和食塩水(50 mL)で順番に洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム(溶出液；酢酸エチル/ヘキサン 1:4)で精製し、題記化合物 1.58 g(収率92%)を白色固体として得た。NMR (CDCl_3) δ 1.38 (9H, s), 2.72 (2H, t, J = 7.4), 3.56 (2H, t, J = 7.4), 7.13-7.14 (1H, m), 7.30-7.36 (1H, m), 7.40-7.44 (1H, m), 7.68-7.69 (1H, m), 9.52 (1H, br).

3c) 3-[(1-tert-ブトキシカルボニル-5-クロロ-2-インドリル)スルホニル]プロピオン酸アリル

実施例3b)で得られた3-[(5-クロロ-2-インドリル)スルホニル]プロピオン酸tert-ブチル(13.8 g)の酢酸(250 mL)溶液へ濃塩酸(33 mL)を室温で加え、60°Cで1時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去して得られた固体をDMF(100 mL)に溶かし、トリエチルアミン(6.7 mL)と臭化アリル(10.4 mL)を加えて60°Cで2時間かき混ぜた。反応液を氷水(500 mL)中に注ぎ込み、酢酸エチル(150 mL)で抽出した。抽出液を水(150 mL x 3)と飽和食塩水(100 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、

溶媒を減圧留去した。得られた固体と4-ジメチルアミノピリジン(4.89 g)のアセトニトリル(150 mL)溶液へ二炭酸-ジ-tert-ブチル(8.73 g)を室温で滴下し、室温で1時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物に水(150 mL)を加え、酢酸エチル(150 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(150 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム(溶出液；酢酸エチル/ヘキサン 1:4)で精製し、題記化合物 10.6 g(収率62%)を淡茶色固体として得た。NMR (CDCl_3) δ 1.74 (9H, s), 2.90 (2H, t, J = 7.4), 4.03 (2H, t, J = 7.4), 4.47-4.52 (2H, m), 5.17-5.30 (2H, m), 5.72-5.93 (1H, m), 7.42-7.53 (2H, m), 7.64-7.65 (1H, m), 7.98 (1H, d, J = 9.2).

10 3d) 3-[$(1\text{-tert-ブトキシカルボニル-5-クロロ-2-インドリル})$ スルホニル]プロピオン酸

実施例3c)で得られた3-[$(1\text{-tert-ブトキシカルボニル-5-クロロ-2-インドリル})$ スルホニル]プロピオン酸アリル(4.27 g)のTHF(40 mL)溶液へメルドラム酸(2.16 g)を加え、ついでパラジウム(0)テトラキストリフェニルホスフィン(0.58 g)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で3時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物に1N 塩酸(50 mL)を加え、酢酸エチル(50 mL)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去後、残留物にジイソプロピルエーテルを加え、得られた沈殿をろ取した。沈殿をジイソプロピルエーテル(5 mL)で洗浄し、減圧乾燥し、題記化合物 3.29 g (収率85%)を淡茶色固体として得た。NMR (DMSO-d_6) δ 1.68 (9H, s), 2.71 (2H, t, J = 7.0), 3.96 (2H, t, J = 7.0), 7.57-7.62 (2H, m), 7.93-7.94 (1H, m), 8.05 (1H, d, J = 9.2).

20 3e) 5-[4-[3-[$(1\text{-tert-ブトキシカルボニル-5-クロロ-2-インドリル})$ スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例3d)で得られた3-[$(1\text{-tert-ブトキシカルボニル-5-クロロ-2-インドリル})$ スルホニル]プロピオン酸(0.97 g)とHOBt · H_2O (0.57 g)のアセトニトリル(15 mL)溶液へWSC(0.72 g)を加えて、室温で20分間かき混ぜた。得られた反応混合物へ5-(1-ピペラジニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩(0.83 g)とトリエチルアミン(1.05 mL)とDBU (0.9 mL) のアセトニトリル(10 mL)溶液を室温で滴下し、室温で3時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物に水(50 mL)を加え、クロロ

ホルム(50 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(50 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラム(溶出液；酢酸エチル/エタノール 5:1)で精製し、題記化合物 1.09 g (収率76%) を淡黄色粉末として得た。NMR (CDCl_3) δ 1.74 (9H, s), 2.84-3.20 (4H, m), 3.20-3.52 (2H, m), 3.52-3.93 (4H, m), 4.14 (2H, t, J = 7.0), 6.25-6.33 (1H, m), 7.08-7.35 (2H, m), 7.35-7.58 (3H, m), 7.59-7.72 (2H, m), 7.88-8.02 (1H, m). LC/MS 572 (M).

実施例4

5-[4-[3-[(5-クロロ-2-インドリル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・塩酸塩

実施例3e)で得られた5-[4-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニル-5-クロロ-2-インドリル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(1.00 g)を濃塩酸(2.9 mL,)に溶かし、室温で20分間かき混ぜた。反応溶液にエタノール(25 mL)を加え、減圧濃縮した。残留物にエタノール-エーテルを加え、生じた沈殿をろ取した。沈殿を減圧乾燥し、題記化合物 0.75 g(収率85%)を白色粉体として得た。NMR (DMSO-d_6) δ 2.84 (2H, t, J = 7.2), 2.93-3.08 (2H, m), 3.08-3.24 (2H, m), 3.24-3.57 (2H, m), 3.57-3.79 (4H, m), 7.01 (1H, d, J = 7.0), 7.17-7.18 (1H, m), 7.32-7.37 (1H, m), 7.55 (1H, d, J = 8.6), 7.69 (1H, d, J = 8.8), 7.81-7.82 (1H, m), 7.94 (1H, dd, J = 8.8, 7.8), 8.20-8.21 (1H, m), 8.28-8.30 (1H, m). LC/MS 472 (M-HCl).

実施例5

5-[4-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニル-5-クロロ-2-インドリル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

2-メチル-5-(1-ピペラジニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩(0.87 g)を用いて実施例3e)と同様にして題記化合物 1.03 g(収率70%)を淡黄色粉末として得た。NMR (CDCl_3) δ 1.75 (9H, s), 2.48 (3H, s), 2.87-3.19 (6H, m), 3.60 (4H, m), 4.11 (2H, t, J = 8.0), 6.23 (1H, d, J = 7.4), 7.10-7.18 (1H, m),

7.26-7.35 (2H, m), 7.40-7.53 (2H, m), 7.65-7.70 (1H, m), 8.00 (1H, d, J = 9.2). LC/MS 586 (M).

実施例6

5-[(4-[(3-[(5-クロロ-2-インドリル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル)-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン・塩酸塩

実施例5で得た5-[(3-[(1-tert-ブトキシカルボニル-5-クロロ-2-インドリル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル)-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(0.72 g)から実施例4と同様にして、題記化合物 0.47 g(収率73%)を白色粉末として得た。NMR (DMSO-d₆) δ 2.51 (3H, s), 2.84 (2H, t, J = 7.2), 2.92-3.07 (2H, m), 3.07-3.23 (2H, m), 3.23-3.54 (2H, m), 3.54-3.80 (4H, m), 6.96 (1H, m), 7.17-7.18 (1H, m), 7.32-7.37 (1H, m), 7.52-7.62 (2H, m), 7.81-7.93 (2H, m), 7.99 (1H, s). LC/MS 486 (M-HCl).

実施例7

5-[(4-[(3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル)-3-エトキシカルボニル-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

7a) 4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル)-2-ピペラジンカルボン酸エチル
5-フルオロイミダゾピリジン(池本ら、テトラヘドロン, 2002年, 第58巻, p. 489) (1.05 g) と2-ピペラジンカルボン酸エチルを混合し、100°Cで5時間かき混ぜた。反応混合物をクロロホルムと炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、有機層を分取した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラム(溶出液: クロロホルム/メタノール 10:1)で精製して題記化合物 1.4g(収率66%)を褐色油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ 1.23-1.34 (3H, m), 2.20-3.82 (8H, m), 4.14-4.31 (2H, m), 6.33 (1H, dd, J = 0.9, 7.2), 7.15-7.71 (4H, m).

7b) 5-[(4-[(3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル)-3-エトキシカルボニル-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパン酸 (0.76 g) とHOBt (0.59 g)

のアセトニトリル(15 mL)溶液へWSC(0.73 g)を加え、15分間室温でかき混ぜた。実施例7a)で得た4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル)-2-ピペラジンカルボン酸エチル(0.70 g)およびトリエチルアミン(0.78 g)のアセトニトリル溶液を反応混合物へ加え、室温で15時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮後、炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラム(溶出液；酢酸エチル)で精製して題記化合物 0.26 g(収率18%)を無色粉末として得た。NMR (CDCl₃) δ 1.24-1.34 (3H, m), 2.75-5.30 (13H, m), 6.29-6.34 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J = 7.5, 9.0), 7.40-7.47 (1H, m), 7.58-7.97 (7H, m), 8.48-8.49 (1H, m).
元素分析値 C₂₇H₂₇C1N₄O₅S·0.3H₂Oとして
計算値(%) : C, 57.86; H, 4.96; N, 10.00
実測値(%) : C, 57.80; H, 5.07; N, 10.33.

実施例8

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-カルバモイル-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例10で得た5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-カルボキシ-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(0.30 g)とHOBT-NH₃複合体(0.16 g)およびWSC(0.15 g)のDMF(10 mL)溶液へトリエチルアミン(0.3 g)を加え、40時間室温でかき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮後、炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、酢酸エチルとTHFの混合溶媒で抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラム(溶出液；酢酸エチル→酢酸エチル/メタノール 20:1)で精製し、酢酸エチル-ジエチルエーテルから再結晶して、題記化合物 100 mg(収率36%)を白色粉末として得た。

NMR (CDCl₃) δ 2.50 (3H, s), 2.54-5.80 (12H, m), 6.22 (1H, d, J = 6.6), 6.79 (1H, br), 7.10 (1H, dd, J = 7.0, 9.0), 7.33 (1H, d, J = 9.2), 7.62 (1H, dd, J = 8.8, 2.0), 7.85-8.00 (4H, m), 8.08 (1H, s), 8.49 (1H, s).

元素分析値 C₂₅H₂₄C1N₅O₄S·0.5H₂Oとして

計算値(%) : C, 56.12; H, 4.71; N, 13.09

実測値（%）：C, 56.14；H, 4.94；N, 12.97.

実施例9

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

9a) 4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル)-2-ピペラジンカルボン酸tert-ブチル2-ピペラジンカルボン酸tert-ブチル(1.68 g)から実施例7a)と同様にして題記化合物 0.65 g (収率72%)を褐色油状物として得た。NMR (CDCl_3) δ 1.50 (9H, s), 2.20-3.80 (8H, m), 6.32 (1H, d, J = 6.3), 7.17 (1H, dd, J = 9.0, 7.2), 7.41 (1H, d, J = 9.0), 7.64 (1H, d, J = 1.5), 7.17 (1H, s).

9b) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例9a)で得た4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル)-2-ピペラジンカルボン酸tert-ブチル(0.65 g)から実施例7b)と同様にして題記化合物 0.47 g (収率 38%)を無色粉末として得た。NMR (CDCl_3) δ 1.46 (9H, s), 2.75-5.19 (11H, m), 6.29 (1H, d, J = 7.2), 7.19 (1H, dt, J = 7.2, 9.2), 7.45 (1H, d, J = 8.7), 7.58-7.97 (7H, m), 8.49 (1H, d, J = 0.6).

元素分析値 $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S} \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$ として

計算値（%）：C, 58.47；H, 5.48；N, 9.40

実測値（%）：C, 58.39；H, 5.75；N, 9.30.

実施例10

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-カルボキシ-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例9で得た5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(0.20 g)を濃塩酸(3 mL)に溶解し、室温で3時間かき混ぜた。塩酸を減圧留去して、題記化合物を無色粉末 0.20 g(定量的)として得た。NMR (DMSO-d_6) δ 2.50-4.29 (10H, m), 5.12 (1H, d, J = 10.5), 7.01 (1H, d, J = 6.9), 7.69-7.76 (2H, m), 7.92

(1H, dd, *J* = 8.1, 9.0), 8.03 (1H, *t*, *J* = 7.2), 8.19-8.35 (5H, *m*); 8.68 (1H, d, *J* = 8.7).

元素分析値 $C_{25}H_{24}Cl_2N_4O_5S \cdot 0.3MeCN \cdot H_2O$ として

計算値 (%) : C, 51.78; H, 4.57; N, 10.14

5 実測値 (%) : C, 51.93; H, 4.83; N, 10.40.

実施例11

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-メチル-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・塩酸塩

10 11a) 5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチル-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

5-クロロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン (4.58 g) と 2-メチルピペラジン (30.1 g) を混合し、アルゴン雰囲気下、125°Cで18時間かき混ぜた。冷却して得られた固体を水 (200 mL) と クロロホルム (200 mL) に溶かし、有機層を飽和食塩水 (200 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をエタノール (100 mL) に溶かし、二炭酸-ジ-tert-ブチル (6.55 g) を室温で滴下し、反応液を室温で1時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物に水 (200 mL) を加え、酢酸エチル (200 mL) で抽出した。抽出液を飽和食塩水 (200 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム (溶出液: 酢酸エチル/エタノール 10:1) で精製し、題記化合物 8.54 g (収率90%) を淡黄色粉末として得た。NMR ($CDCl_3$) δ 1.47-1.51 (12H, s), 2.71-2.97 (2H, *m*), 3.22-3.45 (3H, *m*), 3.98-4.13 (1H, *m*), 4.37-4.54 (1H, *m*), 6.29 (1H, d, *J* = 7.4), 7.18 (1H, dd, *J* = 8.8, 7.0), 7.42 (1H, d, *J* = 8.8), 7.64-7.66 (2H, *m*).

25 11b) 5-(3-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩

実施例11a) で得られた5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチル-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン (8.54 g) を濃塩酸 (22.2 mL) に加え、室温で20分間かき混ぜた。反応液にエタノール (85 mL) を加え、得られた混合物を減圧濃縮し、析出した結晶をろ取した。結晶をエタノール (10 mL) とジエチルエーテル (10 mL)

で洗浄後、減圧乾燥し、題記化合物 5.93 g (収率76%)を淡茶色結晶として得た。

NMR (D_2O) δ 1.50 (3H, d, J = 6.6), 3.14-3.28 (1H, m), 3.31-3.48 (1H, m), 3.53-3.81 (4H, m), 3.81-3.98 (1H, m), 7.16 (1H, d, J = 7.6), 7.71 (1H, d, J = 8.8), 7.93-8.02 (2H, m), 8.06-8.08 (1H, m).

5 11c) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-メチル-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニ酸(1.49 g)とHOBt · H_2O (0.77 g)のアセトニトリル(15 mL)溶液へWSC (0.48 g)を加えて、混室温で20分間かき混ぜた。得られた反応混合物に実施例11b)で得られた5-(3-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩(0.87 g)とトリエチルアミン(1.4 mL)とDBU (0.9 mL)のアセトニトリル(10 mL)溶液を室温で滴下し、室温で6時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物に水(50 mL)を加え、クロロホルム(50 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(50 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラム(溶出液；酢酸エチル/エタノール 5:1)で精製し、題記化合物 1.06 g (収率71%)を白色粉末として得た。

NMR ($CDCl_3$) δ 1.36-1.69 (3H, m), 2.48-3.17 (4H, m), 3.17-3.48 (3H, m), 3.48-3.72 (2H, m), 3.72-3.94 (0.5H, m), 4.17-4.34 (0.5H, m), 4.44-4.68 (0.5H, m), 4.77-4.98 (0.5H, m), 6.27 (1H, d, J = 7.4), 7.19 (1H, dd, J = 8.8, 6.8), 7.45 (1H, d, J = 8.8), 7.58-7.68 (3H, m), 7.91-7.98 (4H, m), 8.50 (1H, br).

20 11d) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-メチル-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・塩酸塩

実施例11c)で得られた5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-メチル-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(0.47 g)から実施例1d)と同様にして題記化合物 0.47 g (収率93%)を白色粉末として得た。NMR ($DMSO-d_6$) δ 1.12-1.48 (3H, m), 2.58-3.04 (3H, m), 3.04-3.31 (2H, m), 3.31-3.63 (2H, m), 3.63-3.93 (2.5H, m), 4.09-4.41 (1H, m), 4.51-4.72 (0.5H, m), 6.98 (1H, d, J = 6.8), 7.68-7.77 (2H, m), 7.90-8.04 (2H, m), 8.15-8.32 (5H, m), 8.68 (1H, br). LC/MS 498 (M-HCl).

実施例12

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-メチル-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン・塩酸塩

12a) 5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチル-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

5-クロロ-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(5.00 g)と2-メチルピペラジン(30.1 g)を混合し、アルゴン雰囲気下、125°Cで36時間かき混ぜた。冷却して得られた固体を水(200 mL)とクロロホルム(200 mL)に溶かし、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水(200 mL)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をエタノール(100 mL)に溶かし、二炭酸-ジ-tert-ブチル(6.55 g)を室温で滴下し、反応液を室温で1時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物に水(200 mL)を加え、酢酸エチル(200 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(200 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム(溶出液:酢酸エチル/エタノール 10:1)で精製し、題記化合物 8.62 g (収率93%)を淡黄色粉末として得た。NMR (CDCl_3) δ 1.46-1.50 (12H, m), 2.48 (3H, s), 2.71-2.79 (1H, m), 2.86-2.91 (1H, m), 3.23-3.42 (3H, m), 3.98-4.12 (1H, m), 4.37-4.51 (1H, m), 6.22 (1H, d, J = 7.2), 7.08-7.15 (1H, m), 7.27-7.35 (2H, m).

12b) 2-メチル-5-(3-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩

実施例12a)で得られた5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチル-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(8.62 g)を濃塩酸(21.4 mL)に加え、室温で20分間かき混ぜた。反応液にエタノール(85 mL)を加え、得られた混合物を減圧濃縮し、析出した結晶をろ取した。結晶をエタノール(10 mL)とジエチルエーテル(10 mL)で洗浄後、減圧乾燥し、題記化合物 6.33 g (収率80%)を淡茶色結晶として得た。NMR (D_2O) δ 1.48 (3H, d, J = 6.6), 2.58 (3H, s), 3.08-3.20 (1H, m), 3.23-3.43 (1H, m), 3.49-3.77 (4H, m), 3.77-3.93 (1H, m), 7.09 (1H, d, J = 7.6), 7.59 (1H, d, J = 8.8), 7.77 (1H, s), 7.89 (1H, dd, J = 8.8, 8.0).

12c) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-メチル-1-

ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例12b)で得られた2-メチル-5-(3-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ

[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩(0.91 g)から実施例11c)と同様にして題記化合物

1.01 g (収率 66%)を淡茶色粉末として得た。NMR (CDCl_3) δ 1.41-1.65 (3H, m),
 5 2.48 (3H, s), 2.67-3.01 (3H, m), 3.01-3.17 (1H, m), 3.17-3.48 (3H, m),
 3.48-3.93 (2.5H, m), 4.13-4.34 (0.5H, m), 4.43-4.58 (0.5H, m), 4.77-4.97
 (0.5H, m), 6.22 (1H, d, J = 7.4), 7.14 (1H, dd, J = 8.8, 7.0), 7.31-7.35
 (2H, m), 7.52-7.68 (1H, m), 7.90-7.98 (4H, m), 8.49 (1H, br).

12d) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-メチル-1-
 10 ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン・塩酸塩

実施例12c)で得られた5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-メチル-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(0.61 g)から実施例1d)と同様にして題記化合物 0.51 g (収率98%)を白色粉末として得た。

NMR (DMSO-d_6) δ 1.09-1.43 (3H, m), 2.51 (3H, s), 2.56-3.04 (3H, m),
 15 3.04-3.36 (2H, m), 3.36-3.61 (2H, m), 3.61-3.90 (2.5H, m), 4.11-4.42 (1H,
 m), 4.48-4.69 (0.5H, m), 6.93 (1H, d, J = 7.4), 7.61 (1H, d, J = 8.4), 7.74
 (1H, dd, J = 8.6, 2.0), 7.84-8.04 (3H, m), 8.16-8.27 (3H, m), 8.67 (1H,
 br). LC/MS 511 (M-HCl).

実施例13

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-ヒドロキシメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

13a) 5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-エトキシカルボニルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

5-クロロ-2-エトキシカルボニルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(12.0 g)とピペラジン(46.0 g)をアセトニトリル(200 mL)に加え、アルゴン雰囲気下で72時間還流した。溶媒を減圧留去し、残留物に水(250 mL)を加え、クロロホルム(250 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(200 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をエタノール(150 mL)に溶かし、二炭酸-ジ-tert-

ブチル(11.7 g)を室温で滴下し、反応液を室温で1時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物に水(200 mL)を加え、酢酸エチル(200 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(200 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム(溶出液；酢酸エチル→酢酸エチル/エタノール10:1)で精製し、題記化合物 17.2 g (収率86%)を白色固体として得た。NMR (CDCl₃) δ 1.43-1.51 (12H, m), 2.98-3.17 (4H, m), 3.58-3.85 (4H, m), 4.47 (2H, q, J = 5.7), 6.36 (1H, d, J = 7.2), 7.22-7.28 (1H, m), 7.46 (1H, d, J = 10.8), 8.16 (1H, s).

13b) 5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-ヒドロキシメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン

実施例13a)で得られた5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-エトキシカルボニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(8.26 g)のエタノール(80 mL)溶液に8N水酸化ナトリウム水溶液(5.5 mL)を加え、室温で30分間かき混ぜた。反応液に氷冷下で濃塩酸を加えて中和後、溶媒を減圧留去した。残留物に水(50 mL)を加えて溶かし、さらに氷冷下で濃塩酸を加えてpH3-4とした後、クロロホルム(100 mL)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残留物に1.0 Mボラン-THF錯塩のTHF溶液(68.2 mL)を加えて、アルゴン雰囲気下、室温で1時間かき混ぜた。反応液を氷水(300 mL)に注ぎ込み、ついで濃塩酸でpH1-2に調節した後、混合物を室温で1時間かき混ぜた。混合物を8N水酸化ナトリウム水溶液でpH10-11に調節した後、酢酸エチル(150 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(100 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム(溶出液；酢酸エチル→酢酸エチル/エタノール5:1)で精製し、題記化合物 4.77 g (収率65%)を白色固体として得た。NMR (CDCl₃) δ 1.44 (9H, s), 2.94-3.10 (4H, m), 3.51-3.67 (4H, m), 4.61 (2H, d, J = 5.4), 5.16 (1H, t, J = 5.4), 6.41-6.45 (1H, m), 7.21-7.24 (2H, m), 7.60 (1H, s).

13c) 2-ヒドロキシメチル-5-(1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン・二塩酸塩

実施例13b)で得られた5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-

ヒドロキシメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(3.99 g)を濃塩酸(20 mL)に溶かし、室温で20分間かき混ぜた。混合物にエタノール(50 mL)と2-プロパノール(50 mL)の混合物を加え、析出した結晶をろ取し、2-プロパノール(10 mL)とジエチルエーテル(20 mL)で洗浄後、減圧乾燥し、題記化合物 3.66 g (収率99.8%)を白色結晶として得た。NMR (D_2O) δ 3.41-3.56 (4H, m), 3.56-3.68 (4H, m), 4.90 (2H, s), 7.03 (1H, d, J = 7.6), 7.58 (1H, d, J = 9.2), 7.84 (1H, dd, J = 10.6, 7.6), 7.93 (1H, s).

13d) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-ヒドロキシメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例13c)で得られた2-ヒドロキシメチル-5-(1-ピペラジニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩(0.92 g)から実施例1c)と同様にして題記化合物 1.14 g(収率 89%)を無色粉末として得た。これをアセトン-エタノールから結晶化し、題記化合物の白色結晶 0.77 g (回収率68%)を得た。NMR (CDCl_3) δ 2.88-3.18 (6H, m), 3.56-3.92 (6H, m), 4.88 (2H, s), 6.27 (1H, d, J = 7.4), 7.19 (1H, dd, J = 9.2, 7.4), 7.37 (1H, d, J = 8.8), 7.52 (1H, s), 7.57-7.63 (1H, m), 7.94-7.98 (4H, m), 8.49 (1H, br). LC/MS 513 (M).

元素分析値 $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$ として

計算値(%) : C, 58.53; H, 4.91; N, 10.92

実測値(%) : C, 58.40; H, 4.84; N, 10.78.

実施例14

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-カルバモイル-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例32で得た5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-カルボキシ-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(0.50 g)から実施例8と同様にして題記化合物 0.22 g (収率49%)を無色粉末として得た。NMR (CDCl_3) δ 2.56-5.80 (12H, m), 6.26 (1H, d, J = 7.2), 6.80 (1H, br), 7.14 (1H, dd, J = 7.2, 9.0), 7.44 (1H, d, J = 9.0), 7.61 (1H, dd, J = 9.0, 1.8), 7.66 (1H, d, J = 1.5), 7.89-7.99 (4H, m), 8.38 (1H, s), 8.49 (1H, d, J =

1. 5).

元素分析値 $C_{26}H_{26}ClN_5O_4S \cdot 0.5H_2O$ として

計算値 (%) : C, 56.88 ; H, 4.96 ; N, 12.76

実測値 (%) : C, 56.58 ; H, 5.16 ; N, 12.46.

5

実施例15

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-3-ニトロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

15a) 5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-3-ニトロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

1-Boc-ピペラジン(14.0 g)とN-エチルジイソプロピルアミン(25.9 g)の1-プロパノール(300 mL)溶液へ5-クロロ-3-ニトロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(9.88 g)を加え、4時間還流した。反応液を室温まで冷却し、減圧濃縮した。残留物をエタノールから結晶化して題記化合物 17.4 g(収率67%)を黄色結晶として得た。NMR ($CDCl_3$) δ 1.47 (9H, s), 2.50-3.40 (6H, m), 3.54-4.25 (2H, m), 6.67 (1H, d, J = 7.6), 7.50 (1H, d, J = 8.3), 7.59 (1H, dd, J = 8.3, 7.6), 8.49 (1H, s).

15b) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-3-ニトロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例15a)で得られた5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-3-ニトロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(17.4 g)のメタノール(300 mL)溶液に4N塩化水素酢酸エチル溶液(80 mL)を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、得られた残留物をエタノールから結晶化して黄色結晶の3-ニトロ-5-(1-ピペラジニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩 16.0 g(定量的)を得た。3-ニトロ-5-(1-ピペラジニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩(9.61 g)のアセトニトリル(300 mL)懸濁液にDBU(9.13 g)を加え、室温で10分間かき混ぜた。3-(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニルプロピオン酸(8.96 g)およびHOBr(5.51 g)を加え、0°Cに冷却した。この混合物にトリエチルアミン(6.07 g)およびWSC(6.90 g)を加え、室温で2日間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、得られた残留物を10%炭酸ナトリ

ウム水溶液で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラム（溶出液：ヘキサン／酢酸エチル 1:3）で精製し、酢酸エチルから結晶化して題記化合物 9.95 g（収率63%）を淡黄色結晶として得た。NMR (CDCl₃) δ 2.60-3.10 (5H, m), 3.10-3.95 (6H, m), 4.35-4.65 (1H, br), 6.66 (1H, dd, J = 7.4, 1.6), 7.51-7.66 (3H, m), 7.89-7.99 (4H, m), 8.48 (1H, s), 8.51 (1H, s).

元素分析値 C₂₄H₂₂C1N₅O₅S・0.1H₂O として

計算値(%)：C, 54.41; H, 4.22; N, 13.22

実測値(%)：C, 54.43; H, 4.47; N, 12.94

実施例16

3-アミノ-5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩

実施例15で得られた5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-3-ニトロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(8.24 g)、還元鉄(4.36 g)および塩化カルシウム(3.55 g)を80%エタノール(600 mL)とN,N-ジメチルホルムアミド(60 mL)の混液に加え、終夜加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、還元鉄(4.36 g)を加えて更に5時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、セライトろ過の後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残留物を10%炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラム（溶出液：メタノール／酢酸エチル 1:20）で精製した後、酢酸エチルとエタノールの混液に溶解し、4N塩化水素酢酸エチル溶液(5 mL)を加え、氷冷下で30分間かき混ぜた。析出物をろ取り、酢酸エチルで洗浄後、乾燥して題記化合物 1.02 g (収率11.4%)を無色結晶として得た。NMR (DMSO-d₆) δ 2.70-3.10 (4H, m), 3.20-3.36 (2H, m), 3.42-3.72 (3H, m), 3.82-3.94 (1H, m), 4.18-4.30 (1H, m), 5.00-6.20 (4H, br), 6.81 (1H, d, J = 7.0), 7.14 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 9.0), 7.61 (1H, dd, J = 9.0, 7.0), 7.75 (1H, dd, J = 8.8, 2.2), 8.01

(1H, dd, $J = 8.8, 2.0$), 8.20 (1H, d, $J = 8.8$), 8.28-8.34 (2H, m), 8.68 (1H, s), 13.95 (1H, bs).

元素分析値 $C_{24}H_{26}Cl_3N_5O_3S \cdot 0.3AcOEt$ として

計算値(%)：C, 50.67; H, 4.79; N, 11.72

5 実測値(%)：C, 50.95; H, 4.55; N, 11.75.

実施例17

5-[4-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニル-5-クロロ-2-インドリル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-ヒドロキシメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

10 実施例13c)で得られた2-ヒドロキシメチル-5-(1-ピペラジニル)イミダゾ

[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩(0.56 g)から実施例3e)と同様にして題記化合物 0.72 g (収率78%)を淡黄色粉末として得た。NMR ($CDCl_3$) δ 1.75 (9H, s), 2.92-2.98 (6H, m), 2.59-2.88 (4H, m), 4.11 (2H, t, $J = 8.2$), 4.87 (2H, s), 6.28 (1H, d, $J = 7.0$), 7.20 (1H, dd, $J = 8.8, 7.2$), 7.37 (1H, d, $J = 9.2$), 7.46 (1H, dd, $J = 9.2, 2.2$), 7.51-7.53 (2H, m), 7.65-7.66 (1H, m), 8.0 (1H, d, $J = 9.6$).

実施例18

5-[4-[3-[(5-クロロ-2-インドリル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-ヒドロキシメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン・塩酸塩

20 実施例17で得られた5-[4-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニル-5-クロロ-2-インドリル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-ヒドロキシメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(0.72 g)から実施例4と同様にして題記化合物 0.53 g (収率82%)を淡茶色固体として得た。NMR ($DMSO-d_6$) δ 2.85 (2H, t, $J = 7.4$), 2.93-3.08 (2H, m), 3.08-3.22 (2H, m), 3.22-3.56 (2H, m), 3.56-3.81 (4H, m), 4.76 (2H, s), 6.99 (1H, d, $J = 7.4$), 7.17-7.18 (1H, m), 7.34 (1H, dd, $J = 8.8, 2.2$), 7.53-7.63 (2H, m), 7.81-7.82 (1H, m), 7.91 (1H, t, $J = 8.8$), 8.08 (1H, s).

LC/MS 502 (M-HCl).

実施例19

3-アセチルアミノ-5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例16で得られた3-アミノ-5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩(0.29 g)のピリジン(5 mL)溶液に無水酢酸(0.09 g)を加え、室温で5時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、得られた残留物を10%炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラム(溶出液: 10%アンモニア水含有メタノール/ジクロロメタン 1:20)で精製し、酢酸エチルとジエチルエーテルの混液から結晶化して題記化合物 0.20 g(収率76%)を無色結晶として得た。NMR (CDCl₃) δ 2.26 (3H, s), 2.38-2.88 (10H, m), 3.82-4.08 (1H, m), 4.54-4.76 (1H, m), 6.40-6.49 (1H, m), 7.08-7.22 (1H, m), 7.43-7.62 (2H, m), 7.91-8.03 (5H, m), 8.50 (1H, s), 10.19 (1H, s).

元素分析値 C₂₆H₂₆C1N₅O₄S・0.6H₂O として

計算値(%)：C, 56.49; H, 4.98; N, 12.71

実測値(%)：C, 54.60; H, 4.89; N, 12.45

実施例20

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]

] -2-(2-ヒドロキシ-2-プロピル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・塩酸塩

20a) 5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-(2-ヒドロキシ-2-プロピル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジンおよび2-アセチル-5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例48a)で得られた5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチル-1-ピペラジニル]-2-エトキシカルボニルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(7.17 g)のTHF(60 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、氷冷下で1MメチルマグネシウムプロミドTHF溶液(60 mL)を滴下した。混合物を室温で30分間かき混ぜた後、氷水(100 mL)に注意深く注ぎ込、酢酸エチル(100 mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水(100 mL)で洗浄し無水

硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム(溶出液；酢酸エチル→酢酸エチル/エタノール 10:1)で精製し、5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-(2-ヒドロキシ-2-プロピル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン 2.96 g(収率41%)を淡黄色粉末として、2-アセチル

5 -5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン 2.82 g(収率45%)を淡黄色粉末としてそれぞれを得た。

10 5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-(2-ヒドロキシ-2-プロピル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン：NMR (CDCl₃) δ 1.50 (9H, s), 1.69 (6H, s), 2.99-3.13 (4H, m), 3.58-3.77 (4H, m), 6.29 (1H, d, J = 7.0), 7.18 (1H, dd, J = 8.8, 7.0), 7.36 (1H, d, J = 8.8), 7.44 (1H, s).

15 2-アセチル-5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン：NMR (CDCl₃) δ 1.51 (9H, s), 2.73 (3H, s), 2.98-3.17 (4H, m), 3.58-3.81 (4H, m), 6.37 (1H, d, J = 6.8), 7.27 (1H, d, J = 9.2, 7.2), 7.45 (1H, d, J = 9.2), 8.13 (1H, s).

20b) 2-(2-ヒドロキシ-2-プロピル)-5-(1-ピペラジニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩

実施例20a)で得られた5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-(2-ヒドロキシ-2-プロピル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(3.61 g)から実施例1b)と同様にして題記化合物 2.87 g(収率86%)を得た。NMR (D₂O) δ 1.74 (6H, s), 3.48-3.58 (4H, m), 3.58-3.67 (4H, m), 7.09 (1H, d, J = 7.8), 7.59 (1H, d, J = 9.0), 7.79 (1H, s), 7.89 (1H, dd, J = 9.0, 7.8).

20c) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-(2-ヒドロキシ-2-プロピル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例20b)で得られた2-(2-ヒドロキシ-2-プロピル)-5-(1-ピペラジニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩(1.00 g)から実施例1c)と同様にして題記化合物 1.15 g(収率85%)を得た。NMR (CDCl₃) δ 1.69 (6H, s), 2.90-3.19 (6H, m), 3.53-3.68 (2H, m), 3.68-3.94 (4H, m), 6.27 (1H, d, J = 7.4), 7.17 (1H, dd, J = 9.0, 7.2), 7.38 (1H, d, J = 9.2), 7.43 (1H, s), 7.58-7.63 (1H, m), 7.92-7.98 (4H, m), 8.49 (1H, s).

20d) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-(2-ヒドロキシ-2-プロピル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・塩酸塩

実施例20c)で得られた5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-(2-ヒドロキシ-2-プロピル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(0.86 g)から実施例1d)と同様にして題記化合物 0.82 g(収率89%)を得た。NMR (DMSO-d₆) δ 1.63 (6H, s), 2.82 (2H, t, J = 7.2), 2.92-3.06 (2H, m), 3.06-3.20 (2H, m), 3.44-3.82 (6H, m), 6.97 (1H, d, J = 7.4), 7.59 (1H, d, J = 8.8), 7.74 (1H, dd, J = 8.8, 2.), 7.83-8.04 (3H, m), 8.18-8.32 (3H, m), 8.67 (1H, br). LC/MS 542 (M-HCl).

10

実施例21

2-(カルバモイルオキシメチル)-5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

21a) 2-(カルバモイルオキシメチル)-5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例13b)で得られた5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-ヒドロキシメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(4.59 g)のTHF(50 mL)溶液へトリクロロアセチルイソシアナート(3.12 g)を室温で滴下した。混合物を室温で20分間かき混ぜた後、溶媒を減圧留去した。残留物をメタノール(50 mL)に溶かし、炭酸カリウム(0.19 g)を加え室温で1時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去後、残留物に水(50 mL)を加え、クロロホルム(100 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(100 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム(溶出液；酢酸エチル/エタノール 10:1)で精製し、題記化合物 3.52 g(収率68%)を無色粉末として得た。NMR (CDCl₃) δ 1.50 (9H, s), 2.97-3.14 (4H, m), 3.57-3.78 (4H, s), 4.84 (2H, br), 5.29 (2H, s), 6.30 (1H, d, J = 6.8), 7.19 (1H, dd, J = 8.8, 7.0), 7.37 (1H, d, J = 8.8), 7.59 (1H, s).

21b) 2-(カルバモイルオキシメチル)-5-(1-ピペラジニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩

実施例21a)で得られた2-(アミノカルボニルオキシメチル)-5-[4-(tert-ブトキ

シカルボニル)-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(3.00 g)から実施例1b)と同様にして題記化合物 2.26 g(収率81%)を白色結晶として得た。NMR (D_2O) δ 3.47-3.58 (4H, m), 3.58-3.69 (4H, m), 5.36 (2H, s), 7.07 (1H, d, J = 7.6), 7.60 (1H, d, J = 8.8), 7.88 (1H, dd, J = 8.8, 7.6), 8.04 (1H, s).

5 21c) 2-(カルバモイルオキシメチル)-5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例21b)で得られた2-(アミノカルボニルオキシメチル)-5-(1-ピペラジニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩(1.05 g)から実施例1c)と同様にして題記化合物 1.04 g(収率75%)を白色結晶として得た。NMR ($CDCl_3$) δ 2.88-3.18 (6H, m), 3.54-3.67 (2H, m), 3.67-3.93 (4H, m), 4.88 (2H, br), 5.29 (2H, s), 6.27 (1H, d, J = 7.4), 7.20 (1H, dd, J = 9.2, 7.4), 7.39 (1H, d, J = 9.2), 7.57-7.63 (2H, m), 7.94-7.98 (4H, m), 8.50 (1H, br). LC/MS 556 (M).

実施例22

15 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-(メチルカルバモイル)-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例32で得た5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-カルボキシ-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(0.40 g)とWSC(0.20 g)およびHOBT(0.16 g)をDMF(10 mL)に溶解し、40%メチルアミン水溶液(0.1 g)を加えて10分間かき混ぜた後、トリエチルアミン(0.42 g)を加えて室温で40時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮後、炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラム(溶出液:酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール 20:1)で精製し、酢酸エチル-ジエチルエーテルから再結晶して題記化合物 0.22 g(収率57%)を淡黄色粉末として得た。NMR ($CDCl_3$) δ 2.52 (3H, s), 2.56-5.37 (14H, m), 6.20 (1H, dd, J = 7.5, 1.2), 6.75 (1H, br), 7.08 (1H, dd, J = 7.2, 9.0), 7.31 (1H, d, J = 8.7), 7.61 (1H, dd, J = 9.0, 1.8), 7.90-7.99 (4H, m), 8.14 (1H, s), 8.49 (1H, s).

元素分析値 $C_{27}H_{28}ClN_5O_4S \cdot 0.5H_2O$ として

計算値（%）：C, 57.59； H, 5.19； N, 12.44

実測値（%）：C, 57.35； H, 5.22； N, 12.36.

実施例23

5- [4- [3- [(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-[2-(メチルチオ)エチル]カルバモイル-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

2-(メチルチオ)エチルアミン(0.18 g)から実施例22と同様にして題記化合物 0.32 g (収率27%)を無色粉末として得た。NMR (CDCl₃) δ 1.83-5.61 (21H, m), 6.22 (1H, d, J = 7.2), 7.03 (1H, br), 7.11 (1H, t, J = 8.1), 7.33 (1H, d, J = 9.0), 7.61-8.09 (6H, m), 8.50-8.56 (1H, m).

元素分析値 C₂₉H₃₂ClN₅O₄S₂·H₂O·0.5EtOAcとして

計算値（%）：C, 55.06； H, 5.66； N, 10.36

実測値（%）：C, 55.25； H, 5.67； N, 10.14.

実施例24

5- [4- [3- [(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-(1-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・塩酸塩

24a) 5- [4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-(1-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例20a)で得られた2-アセチル-5- [4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(4.13 g)のエタノール(50 mL)溶液へ水素化ほう素ナトリウム(0.55 g)を室温で加え、室温で15分間かき混ぜた後、氷水(100 mL)へ注ぎ込んだ。混合物を酢酸エチル(100 mL)で抽出し、抽出液を飽和食塩水(100 mL)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラム(溶出液；酢酸エチル/エタノール 10:1)で精製し、題記化合物 3.95 g(収率95%)を無色粉末として得た。NMR (DMSO-d₆) δ 1.44-1.63 (12H, m), 2.94-3.12 (4H, m), 3.48-3.70 (4H, m), 4.77-4.95 (1H, m), 5.21 (1H, d, J = 4.8), 6.41-6.45 (1H, m), 7.17-7.30 (2H, m), 7.54 (1H, s),

24b) 2-(1-ヒドロキシエチル)-5-(1-ピペラジニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・2

塩酸塩

実施例24a)で得られた5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-(1-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(3.46 g)から実施例1b)と同様にして題記化合物 2.87 g (収率90%)を得た。NMR (D_2O) δ 1.67 (3H, d, J = 6.6), 3.47-3.56 (4H, m), 3.56-3.68 (4H, m), 5.25 (1H, q, J = 6.6), 7.08 (1H, d, J = 7.6), 7.60 (1H, d, J = 9.2), 7.87-7.93 (2H, m).

24c) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-(1-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例24b)で得られた2-(1-ヒドロキシエチル)-5-(1-ピペラジニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩(0.96 g)から実施例1c)と同様にして題記化合物 1.12 g(収率85%)を得た。NMR ($CDCl_3$) δ 1.66 (3H, d, J = 6.6), 2.88-3.19 (6H, m), 3.54-3.68 (2H, m), 3.68-3.95 (4H, m), 5.12 (1H, q, J = 6.6), 6.28 (1H, d, J = 7.4), 7.20 (1H, dd, J = 8.8, 7.4), 7.38 (1H, d, J = 8.8), 7.46 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J = 9.2, 2.0), 7.90-7.95 (4H, m), 8.50 (1H, br).

24d) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-(1-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・塩酸塩

実施例24c)で得られた5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-(1-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(1.06 g)から実施例1d)と同様にして題記化合物 0.83 g (収率73%)を淡黄色粉末として得た。NMR ($DMSO-d_6$) δ 1.56 (3H, d, J = 6.2), 2.73-2.90 (2H, t, J = 7.6), 2.90-3.08 (2H, m), 3.08-3.22 (2H, m), 3.22-3.56 (2H, m), 3.56-3.83 (4H, m), 5.07 (1H, q, J = 6.2), 6.11 (1H, br), 6.96 (1H, d, J = 7.8), 7.60 (1H, d, J = 8.8), 7.71-7.76 (1H, m), 7.86-8.04 (3H, m), 8.18-8.32 (3H, m), 8.68 (1H, br). LC/MS 529 ($M+2-HCl$).

25

実施例25

5-[3-[2-(アセチルアミノ)エチル]カルバモイル-4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例32で得た5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]

]-3-カルボキシリ-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(1.15 g)とWSC(0.58 g)およびHOBt(0.46 g)のDMF(10 mL)溶液へtert-ブトキシカルボニルエチレンジアミン(0.32 g)とトリエチルアミン(1.01 g)を加え、室温で15時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮後、炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール20:1)で精製して、アミド体を淡黄色粉末0.11 gとして得た。得られたアミド体(0.11 g)を濃塩酸(1 mL)に溶解し、室温で1時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮後、ピリジン(2 mL)に溶解し、無水酢酸(0.3 mL)を加えて室温で1時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮後、塩基性シリカゲルカラム(溶出液；酢酸エチル→酢酸エチル/メタノール 20:1)で精製し、酢酸エチル-ジエチルエーテルから再結晶して題記化合物40 mg(収率3%)を無色粉末として得た。NMR(CDCl_3) δ 2.38-5.31(21H, m), 6.12-6.33(2H, m), 7.07-7.13(1H, m), 7.25-7.34(1H, m), 7.42-7.63(2H, m), 7.92-8.05(4H, m), 8.49-8.53(1H, m)。

元素分析値 $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClN}_6\text{O}_5\text{S} \cdot 1.6\text{H}_2\text{O} \cdot 0.4\text{EtOAc}$ として
 計算値(%) : C, 55.07; H, 5.76; N, 12.19
 実測値(%) : C, 54.93; H, 5.60; N, 12.05

実施例26

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-(カルボキシメチル)カルバモイル-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン・トリフルオロ酢酸塩

実施例32で得た5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-カルボキシ-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(1.15 g)とWSC(0.58 g)およびHOBt(0.46 g)のDMF(10 mL)溶液へグリシンtert-ブチルエステル塩酸塩(0.33 g)、DBU(0.30 g)およびトリエチルアミン(1.01 g)のDMF溶液(5 mL)を加え、室温で15時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮後、炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラム(溶出液；酢酸エチ

ル→酢酸エチル／メタノール 20:1) で精製してアミド体 0.21 g を淡黄色粉末として得た。得られたアミド体(0.21 g)をトリフルオロ酢酸(1 mL)に溶解し、室温で15時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮後、酢酸エチルから結晶化して題記化合物 50 mg (収率4%) を無色粉末として得た。NMR (CD_3OD) δ 2.56 (3H, d, J = 0.9), 5 2.66-5.35 (13H, m), 6.90-8.63 (11H, m).

元素分析値 $C_{30}H_{29}ClF_3N_5O_8S \cdot 1.5H_2O \cdot 0.3Et_2OAc$ として

計算値 (%) : C, 48.95; H, 4.53; N, 9.15

実測値 (%) : C, 48.71; H, 4.36; N, 8.90.

10 実施例27

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-[2-(メチルスルホニル)エチル]カルバモイル-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン

実施例23で得た5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-[2-(メチルチオ)エチル]カルバモイル-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(0.24 g)とメタンスルホン酸(0.1 g)をジクロロメタン(7 mL)に溶解し、3-クロロ過安息香酸(70%; 0.1 g)のジクロロメタン溶液(3 mL)を室温で滴下し、室温で3時間かき混ぜた。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて1時間室温でかき混ぜた。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、有機層を分取した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラム(クロロホルム／メタノール 20:1→10:1)で精製して題記化合物 60 mg (収率24%) を無色粉末として得た。NMR ($CDCl_3$) δ 1.83-5.55 (21H, m), 6.22 (1H, d, J = 7.5), 7.11 (1H, dd, J = 9.0, 7.2), 7.32-7.38 (2H, m), 7.61 (1H, dd, J = 2.1, 8.7), 7.93-8.60 (6H, m).

元素分析値 $C_{29}H_{32}ClN_5O_6S_2 \cdot 1.5H_2O \cdot 0.6Et_2O$ として

計算値 (%) : C, 52.55; H, 5.76; N, 9.76

実測値 (%) : C, 52.66; H, 5.36; N, 9.37.

実施例28

5-[(4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル)-3-(メチルスル
5 フニル)エチル]カルバモイル-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリ
ジン

実施例23で得た5-[(4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル
5]-3-(メチルチオ)エチル]カルバモイル-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ
[1, 2-a]ピリジン(0.24 g)とメタンスルホン酸(0.1 g)をジクロロメタン(7 mL)に
溶解し、3-クロロ過安息香酸(70%; 0.1 g)のジクロロメタン溶液(3 mL)を室温で
滴下し、室温で3時間かき混ぜた。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え
て1時間室温でかき混ぜた。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、有機層
10 を分取した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラム(クロロホルム/メタノール 20:1→10:1)で精製して題記化合物
70 mg(収率29%)を無色粉末として得た。NMR (CDCl_3) δ 1.83-5.58 (21H, m), 6.21
(1H, d, J = 7.5), 7.12 (1H, dd, J = 9.0, 7.2), 7.34 (1H, d, J = 8.7), 7.57-7.62
(2H, m), 7.82-8.59 (6H, m).

元素分析値 $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot 0.6\text{Et}_2\text{O}$ として

計算値(%) : C, 53.07; H, 5.96; N, 9.85

実測値(%) : C, 53.01; H, 5.54; N, 9.39.

実施例29

2-(N-アセチルアミノメチル)-5-[(4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロ
ピオニル)-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・塩酸塩

29a) 5-[(4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル)-2-フタルイミドメチル
イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例13b)で得られた5-[(4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル)-2-
25 ヒドロキシメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(3.32 g)のTHF(35 mL)溶液へトリフェ
ニルホスフィン(5.25 g)とフタルイミド(2.94 g)を加え、氷冷下でジエチルアゾ
ジカルボキシレート(9.1 mL)を滴下し、混合物を室温で16時間かき混ぜた。溶媒
を減圧留去し、残留物に酢酸エチル(10 mL)を加えて沈殿をろ取し、沈殿を酢酸エ
チル(5 mL)とジエチルエーテル(5 mL)で洗浄後、減圧乾燥し題記化合物 3.32 g(

収率72%)を白色固体として得た。NMR (CDCl_3) δ 1.50 (9H, s), 2.97-3.12 (4H, m), 3.53-3.78 (4H, m), 5.07 (2H, s), 6.26 (1H, d, J = 7.4), 7.14 (1H, dd, J = 8.8, 7.0), 7.35 (1H, d, J = 8.8), 7.56 (1H, s), 7.67-7.77 (2H, m), 7.84-7.93 (2H, m).

5 29b) 2-アミノメチル-5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例29a)で得られた5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-フタルイミドメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(6.70 g)のエタノール(70 mL)溶液へヒドラジン1水和物(2.1 mL)を加え、1時間還流した。生成した沈殿をろ取し、固体をエタノール(50 mL)で洗浄した。ろ液と洗液を合わせて減圧濃縮し、残留物に1N水酸化ナトリウム水溶液(50 mL)を加え、クロロホルム(100 mL)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、題記化合物 4.42 g(収率92%)を白色固体として得た。NMR (CDCl_3) δ 1.51 (9H, s), 2.97-3.18 (4H, m), 3.57-3.79 (4H, m), 4.05 (2H, s), 6.28 (1H, d, J = 7.2), 7.18 (1H, dd, J = 9.2, 7.4), 7.33 (1H, d, J = 8.8), 7.46 (1H, s).

10 29c) 2-(N-アセチルアミノメチル)-5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例29b)で得られた2-アミノメチル-5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(1.99 g)のアセトニトリル(20 mL)溶液へトリエチルアミン(3.3 mL)、ついで無水酢酸(1.1 mL)を加え、室温で1時間かき混ぜた。析出した沈殿をろ取し、アセトニトリル(5 mL)とエーテル(5 mL)で洗浄後、減圧乾燥して題記化合物 1.97 g(収率88%)を白色粉体として得た。NMR (CDCl_3) δ 1.51 (9H, s), 2.02 (3H, s), 2.98-3.15 (4H, m), 3.59-3.77 (4H, m), 4.59 (2H, d, J = 5.6), 6.31 (1H, d, J = 7.0), 6.54 (1H, br), 7.20 (1H, dd, J = 8.8, 7.0), 7.32 (1H, d, J = 8.8), 7.50 (1H, s).

15 29d) 2-(N-アセチルアミノメチル)-5-(1-ピペラジニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩

実施例29c)で得られた2-(N-アセチルアミノメチル)-5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(1.49 g)から実施例1b)と同

様にして題記化合物 1.12 g (収率81%)を得た。NMR (D_2O) δ 2.11 (3H, s), 3.48-3.59 (4H, m), 3.59-3.68 (4H, m), 4.67 (2H, s), 7.08 (1H, d, J = 7.6), 7.60 (1H, d, J = 8.8), 7.87 (1H, d, J = 7.6), 7.92 (1H, s).

29e) 2-(N-アセチルアミノメチル)-5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例29d)で得られた2-(N-アセチルアミノメチル)-5-(1-ピペラジニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩(1.04 g)から実施例1c)と同様にして、題記化合物 1.25 g(収率90%)を得た。NMR ($CDCl_3$) δ 2.02 (3H, s), 2.89-3.18 (6H, m), 3.53-3.67 (2H, m), 3.67-3.93 (4H, m), 4.59 (2H, d, J = 5.4), 6.28 (1H, d, J = 7.0), 6.48 (1H, br), 7.21 (1H, dd, J = 8.8, 7.0), 7.35 (1H, d, J = 8.8), 7.49 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J = 8.8, 2.0), 7.90-8.00 (4H, m), 8.50 (1H, br).

29f) 2-(N-アセチルアミノメチル)-5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・塩酸塩

実施例29e)で得られた2-(N-アセチルアミノメチル)-5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(1.11 g)から実施例1d)と同様にして、題記化合物 0.98 g(収率83%)を白色粉末として得た。NMR ($DMSO-d_6$) δ 1.94 (3H, s), 2.83 (2H, t, J = 7.4), 2.93-3.07 (2H, m), 3.07-3.18 (2H, m), 3.31-3.79 (6H, m), 4.53 (2H, d, J = 6.0), 6.97 (1H, d, J = 7.2), 7.63 (1H, d, J = 8.8), 7.74 (1H, dd, J = 8.8, 2.2), 7.91 (1H, dd, J = 8.8, 7.2), 8.01 (1H, dd, J = 8.8, 2.2), 8.09 (1H, s), 8.18-8.32 (3H, m), 8.67 (1H, br), 8.77 (1H, t, J = 6.0). LC/MS 554 (M-HCl).

実施例30

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-(N-トリフルオロアセチルアミノメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・塩酸塩

30a) 5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-(N-トリフルオロアセチルアミノメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例29b)で得られた2-アミノメチル-5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピ

ペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(1.99 g)のアセトニトリル(20 mL)溶液へ室温でトリエチルアミン(3.3 mL)、ついでトリフルオロ酢酸エチル(1.43 mL)を加え、室温で1時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し残留物にエーテル(5 mL)とアセトニトリル(5 mL)を加え、得られた固体をろ取し、ジエチルエーテル(5 mL)で洗浄後、減圧乾燥して題記化合物 2.33 g(収率91%)を白色固体として得た。NMR (CDCl_3) δ 1.51 (9H, s), 3.00-3.17 (4H, m), 3.59-3.80 (4H, m), 4.68 (2H, d, J = 5.4), 6.34 (1H, d, J = 7.0), 7.20-7.35 (2H, m), 7.55 (1H, s), 8.15 (1H, br).

30b) 5-(1-ピペラジニル)-2-(N-トリフルオロアセチルアミノメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩

実施例30a)で得られた5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-(N-トリフルオロアセチルアミノメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(1.71 g)から実施例1b)と同様にして題記化合物 1.36 g (収率85%)を得た。NMR (D_2O) δ 3.44-3.57 (4H, m), 3.57-3.64 (4H, m), 4.79 (2H, s), 6.99 (1H, d, J = 7.6), 7.55 (1H, d, J = 7.0), 7.79 (1H, dd, J = 7.6, 7.0), 7.95 (1H, br).

30c) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-(N-トリフルオロアセチルアミノメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例30b)で得られた5-(1-ピペラジニル)-2-(N-トリフルオロアセチルアミノメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩(1.20 g)から実施例1c)と同様にして、題記化合物 1.37 g(収率92%)を白色粉末として得た。NMR (CDCl_3) δ 2.90-3.21 (6H, m), 3.57-3.69 (2H, m), 3.69-3.94 (4H, m), 4.77 (2H, d, J = 5.6), 6.32 (1H, d, J = 7.0), 7.20-7.36 (2H, m), 7.56-7.63 (2H, m), 7.88-7.98 (4H, m), 8.50 (2H, br).

30d) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-(N-トリフルオロアセチルアミノメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・塩酸塩

実施例30c)で得られた5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-(N-トリフルオロアセチルアミノメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(1.19 g)から実施例1d)と同様にして題記化合物 1.11 g(収率86%)を白色粉末として得た。NMR (DMSO-d_6) δ 2.83 (2H, t, J = 7.0), 2.93-3.08

(2H, m), 3.08–3.20 (2H, m), 3.54–3.78 (6H, m), 4.72 (2H, d, J = 5.2), 6.96 (1H, d, J = 7.4), 7.64 (1H, d, J = 8.8), 7.74 (1H, d, J = 8.8, 2.0), 7.90 (1H, dd, J = 8.8, 7.4), 8.02 (1H, dd, J = 8.8, 2.0), 8.16–8.28 (4H, m), 8.69 (1H, br). LC/MS 608 (M+HCl).

5

実施例31

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

31a) 5-フルオロ-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

10 2-アミノ-6-フルオロピリジン(池本ら、テトラヘドロン、2002年、第58巻、p. 489) (5.61 g)とブロモアセトン(90%; 7.0 mL)のエタノール(50 mL)溶液を18時間還流した。混合物を減圧濃縮し、残留物を水で希釈した。酢酸エチルで洗浄後、炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性にした。酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して題記化合物 2.1 g (収率 28%) を褐色油状物として得た。NMR (CDCl_3) δ 2.49 (3H, s), 6.39–6.43 (1H, m), 7.12–7.20 (1H, m), 7.35 (1H, d, J = 8.4), 7.41 (1H, s).

15 31b) 5-[3-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例31a)で得た5-フルオロ-2-メチルイミダゾピリジン(2.0 g)から実施例

20 7a)と同様にして題記化合物 2.70 g (収率64%) を褐色油状物として得た。NMR (CDCl_3) δ 1.51 (9H, s), 2.48 (3H, d, J = 0.6), 2.85–3.69 (8H, m), 6.28 (1H, dd, J = 1.5, 10.5), 7.10–7.18 (1H, m), 7.28–7.41 (2H, m).

31c) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

25 実施例31b)で得た5-[3-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(13.9 g)から実施例7b)と同様にして題記化合物 9.50 g (収率36%) を無色粉末として得た。NMR (CDCl_3) δ 1.47 (9H, s), 2.47–2.48 (3H, m), 2.72–5.16 (11H, m), 6.24 (1H, dd, J = 0.9, 7.2), 7.13 (1H, dt, J = 7.2, 1.5), 7.32–7.50 (2H, m), 7.60 (1H, dd, J = 9.0, 1.5), 7.90–8.01 (4H, m),

8.49 (1H, s).

元素分析値 $C_{30}H_{33}ClN_4O_5S \cdot 0.5H_2O \cdot 0.2EtOAc$ として

計算値 (%) : C, 59.31 ; H, 5.75 ; N, 8.98

実測値 (%) : C, 59.21 ; H, 5.92 ; N, 8.79.

5

実施例32

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-カルボキシ-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン・塩酸塩

実施例31で得た5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]

] -3-(tert-ブトキカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン (3.0 g) から実施例10と同様にして題記化合物 2.80 g (収率97%) を褐色粉末として得た。NMR (DMSO-d₆) δ 2.50-5.10 (11H, m), 7.00 (1H, dd, J = 3.3 and 7.2), 7.63 (1H, d, J = 8.7), 7.75 (1H, dt, J = 1.8, 9.0), 7.87-8.06 (3H, m), 8.19 (1H, dd, J = 4.2, 9.0), 8.26-8.31 (2H, m), 8.68 (1H, dd, J = 1.5, 8.1).

元素分析値 $C_{26}H_{25}ClN_4O_5S \cdot HCl \cdot H_2O \cdot 0.2acetone$ として

計算値 (%) : C, 52.62 ; H, 4.85 ; N, 9.23

実測値 (%) : C, 52.90 ; H, 4.90 ; N, 9.04.

実施例33

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-(2-ピリジル)メチルカルバモイル-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例32で得た5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]

] -3-カルボキシ-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン (1.15 g)、DBU (0.30 g)、WSC (0.58 g) およびHOBt (0.46 g) のDMF (20 mL) 溶液へ2-ピコリルアミン (0.43 g) を加え、室温で15時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮後、炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラム (酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール 20:1) で精製して題記化合物 0.49 g (収率

39%) を淡黄色粉末として得た。NMR (CDCl_3) δ 2.44 (3H, s), 2.62-3.04 (3H, m), 3.21-3.88 (6H, m), 4.06-4.38 (2H, m), 4.57-4.76 (2H, m), 5.40 (1H, s), 6.22 (1H, d, J = 7.2), 7.09-7.34 (5H, m), 7.60-7.98 (7H, m), 8.41-8.48 (2H, m).

元素分析値 $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot 0.3\text{EtOAc}$ として

計算値 (%) : C, 59.02; H, 5.28; N, 12.44

実測値 (%) : C, 58.95; H, 5.09; N, 12.17.

実施例34

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-エトキシカルボニルメチル-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

34a) 5-(3-エトキシカルボニルメチル-1-ピペラジニル)-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

ピペラジン-2-酢酸エチル(14.0 g)から実施例7a)と同様にして題記化合物

3.70 g (収率60%) を褐色油状物として得た。NMR (CDCl_3) δ 1.21-1.31 (3H, m), 1.72-3.44 (13H, m), 4.10-4.21 (2H, m), 6.23 (1H, d, J = 7.2), 7.12 (1H, dd, J = 7.2, 9.0), 7.28-7.31 (2H, m).

34b) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-エトキシカルボニルメチル-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例34a)で得た5-(3-エトキシカルボニルメチル-1-ピペラジニル)-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(0.15 g)から実施例7b)と同様にして題記化合物 0.18 g (収率62%) を淡黄色粉末として得た。NMR (CDCl_3) δ 1.18-1.30 (3H, m), 2.48 (3H, s), 2.56-5.17 (15H, m), 6.23 (1H, dd, J = 1.3, 6.9), 7.14 (1H, dd, J = 7.2, 8.8), 7.27-7.36 (2H, m), 7.57-7.63 (1H, m), 7.95-7.99 (4H, m), 8.51 (1H, d, J = 4.4).

元素分析値 $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S} \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C, 58.47; H, 5.48; N, 9.40

実測値 (%) : C, 58.44; H, 5.56; N, 9.13.

実施例35

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-ヒドロキシメチル-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

35a) 5-(3-ヒドロキシメチル-1-ピペラジニル)-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

5

ピペラジン-2-メタノール(6.82g)から実施例7a)と同様にして題記化合物 4.0 g (収率83%) を褐色油状物として得た。NMR (CDCl_3) δ 2.47 (3H, s), 2.65-3.76 (11H, m), 6.25 (1H, dd, J = 0.9, 7.2), 7.12 (1H, dd, J = 7.2, 9.0), 7.23-7.35 (2H, m).

10 35b) 5-[3-[(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル]-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例35a)で得た5-(3-ヒドロキシメチル-1-ピペラジニル)-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(2.0 g)とイミダゾール(2.65 g)のDMF (20 mL)溶液へt-ブチルジメチルクロロシラン(2.94 g)を加えて2時間室温でかき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮後、炭酸ナトリウム水溶液と酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (溶出液: クロロホルム→クロロホルム/メタノール 20:1) で精製して題記化合物 1.25 g (収率43%) を褐色油状物として得た。NMR (CDCl_3) δ 0.00-0.13 (6H, m), 0.85-0.93 (9H, m), 2.09 (3H, s), 2.47-3.76 (10H, m), 6.24 (1H, d, J = 7.2), 7.14 (1H, dd, J = 7.2, 9.0), 7.25-7.32 (2H, m).

15

20 35c) 5-[3-[(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル]-4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

25

3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパン酸(1.04 g)、WSC(1.0 g)およびHOBr (0.80 g)のDMF (20 mL)溶液へ実施例35b)で得た5-[3-[(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル]-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(1.25 g)のDMF (5 mL)溶液を加えて、室温で15時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮後、炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を塩基性シリ

カゲルカラム（溶出液；酢酸エチル）およびシリカゲルカラム（溶出液；クロロホルム→クロロホルム／メタノール20:1）で精製して題記化合物 540 mg（収率24%）を褐色油状物として得た。

35d) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-ヒドロキシ

メチル-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン・塩酸塩

実施例35c)で得た5-[3-[(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル]-4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(0.27 g)のアセトニトリル(10 mL)溶液へ0°Cで48%フッ化水素酸(1.0 g)を滴下して、0°Cで1時間、室温で2時間かき混ぜた。反応

10 液に炭酸カリウム水溶液を加えてアルカリ性にした後、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラム（溶出液；酢酸エチル→酢酸エチル／メタノール 20:1）で精製して得られた化合物をエタノール(2mL)に溶解し、4N塩化水素酢酸エチル溶液(0.5 mL)を加えて減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルから再結晶して題記化合物 120 mg（収率51%）を白色粉末として得た。NMR (CD₃OD) δ 2.56 (3H, s), 2.68-4.59 (14H, m), 6.94-7.16 (1H, m), 7.50-7.67 (2H, m), 7.85-8.14 (6H, m), 8.56-8.58 (1H, m).

元素分析値 C₂₆H₂₇C1N₄O₄S·HCl·1.5H₂O·0.3EtOAcとして

計算値（%）：C, 52.95； H, 5.46； N, 9.08

実測値（%）：C, 52.75； H, 5.62； N, 8.83.

実施例36

2-(N-アセチルアミノメチル)-5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-3-クロロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

36a) 2-(N-アセチルアミノメチル)-5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-3-クロロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

N-クロロスクシンイミド(0.76 g)を2-(N-アセチルアミノメチル)-5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(1.6 g)のクロロホルム(12 mL)溶液に加え、室温下1時間かき混ぜた。反応液を飽和炭酸水素

水溶液 (20 mL) 、飽和食塩水 (20 mL) で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラム (酢酸エチル/エタノール 5 : 1 → 1 : 1) で精製して、題記化合物 980 mg (収率56 %) を白色固体として得た。NMR (CDCl_3) δ 1.49 (9H, s), 2.06 (3H, s), 2.75 (2H, t, J = 9.6), 3.28 (4H, d, J = 9.6), 4.11 (2H, br s), 4.56 (2H, d, J = 5.1), 6.36 (1H, bs), 6.37 (1H, dd, J = 7.2, 0.9), 7.15 (1H, dd, J = 9.0, 7.2), 7.30 (1H, dd, J = 9.0, 0.9). LC/MS 408 (MH^+).

36b) 2-(N-アセチルアミノメチル)-5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-3-クロロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

2-(N-アセチルアミノメチル)-5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-3-クロロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン (0.72 g) を濃塩酸 (10 mL) へ加えて溶かした。この溶液にエタノール (50 mL) を加え、減圧濃縮した。残留物に再びエタノールを加え、再び減圧濃縮した。残留物にイソプロピルアルコールを加え、沈殿物をろ取した。得られた固体をイソプロピルアルコール、ジエチルエーテルで順次洗浄し、減圧乾燥して2-(N-アセチルアミノメチル)-5-(1-ピペラジニル)-3-クロロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩を白色固体として得た。

3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパン酸 (0.37 g) のアセトニトリル (10 mL) けん濁液へ $\text{HOBt} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.29 g) 、WSC (0.36 g) を順次加え、室温下20分間かき混ぜた。この反応液へ先に得た2-(N-アセチルアミノメチル)-5-(1-ピペラジニル)-3-クロロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩 (0.57 g)、DBU (450 mL) およびトリエチルアミン (553 mL) のアセトニトリル (10 mL) 溶液を加えて、室温で2時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去した後、残留物にクロロホルム (100 mL) と水 (100 mL) を加えた。有機層を分取し、飽和食塩水 (100 mL) で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム (クロロホルム/メタノール 5 : 1) で精製し、クロロホルム/アセトニトリルから再結晶して題記化合物 540 mg (収率73%) を白色結晶として得た。NMR (CDCl_3) δ 2.06 (3H, s), 2.67-2.78 (2H, m), 2.90-3.05 (3H, m), 3.28-3.38 (2H, m), 3.55-3.64 (3H, m), 3.86 (1H, d, J = 15.0), 4.52 (1H, br s), 4.56 (2H, d, J = 4.5), 6.32-6.35 (2H, m), 7.16 (1H, dd, J = 9.0, 7.2), 7.32 (1H, dd,

$J = 9.0, 0.9$), 7.59 (1H, dd, $J = 9.0, 2.1$), 7.90–7.97 (4H, m), 8.48 (1H, s). LC/MS 588 (MH^+),

元素分析値 $C_{27}H_{27}Cl_2N_5O_4S$ として

計算値 (%) : C, 55.10; H, 4.62; N, 11.90

実測値 (%) : C, 54.74; H, 4.71; N, 11.86.

実施例37

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-(カルバモイル)メチル-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

37a) 5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-エトキシカルボニルメチル-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例34a)で得た5-(3-エトキシカルボニルメチル-1-ピペラジニル)-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(3.50 g)のエタノール(50 mL)溶液へ二炭酸-ジ-tert-ブチル(3.03 g)を滴下し、室温で15時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮後、炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラム(溶出液；酢酸エチル→酢酸エチル/メタノール 10:1)で精製して題記化合物 2.65 g (収率57%)を褐色油状物として得た。NMR ($CDCl_3$) δ 1.22–1.28 (3H, m), 1.50 (9H, s), 2.47 (3H, s), 2.65–4.77 (11H, m), 6.24 (1H, dd, $J = 1.5, 7.2$), 7.10–7.32 (3H, m).

37b) 5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-カルボキシメチル-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例37a)で得た5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-エトキシカルボニルメチル-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(2.60 g)を1N水酸化ナトリウム(13 mL)およびエタノール(10 mL)に溶解し、室温で3時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮後、0.5N塩酸でpH4とした後、酢酸エチルで洗浄した。水層へ食塩を加え、析出物をろ取し、少量の水で洗浄して題記化合物 1.80 g (収率74%)を淡褐色粉末として得た。NMR (CD_3OD) δ 1.50 (9H, s), 2.57 (3H, d, $J = 0.8$), 2.70–3.60 (7H, m), 4.07–4.15 (1H, m), 4.78 (1H, br), 7.03 (1H, dd, $J = 0.7$,

7.7), 7.53 (1H, d, J = 8.8), 7.86 (1H, dd, J = 1.0, 8.8), 7.92 (1H, d, J = 2.0):

37c) 5-[3-(カルバモイル)メチル-4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例37b)で得た5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-カルボキシメチル-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(0.56 g)とHOBT-NH₃複合体(0.38 g)およびWSC(0.43 g)のDMF(5 mL)溶液を4日間室温でかき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮後、炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルで希釈した。析出物をろ取し、酢酸エチルで洗浄して題記化合物 0.37 g (収率66%) を白色粉末として得た。NMR (CDCl₃) δ 1.51 (9H, s), 2.48 (3H, d, J = 0.8), 2.64-3.05 (8H, m), 4.11-4.16 (1H, m), 4.76 (1H, br), 5.40 (1H, br), 6.25 (1H, dd, J = 0.9, 7.1), 7.14 (1H, dd, J = 7.2, 8.8), 7.27-7.37 (2H, m).

37d) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-(カルバモイル)メチル-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例37c)で得た5-[3-(カルバモイル)メチル-4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(0.27 g)を濃塩酸(1.5 mL)に溶解し、室温で10分間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮後、エタノールと共に沸して得られる残留物にDBU(0.18 g)を加えてDMF(3 mL)に溶解した。この溶液を3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパン酸(0.17 g)、HOBT (0.13 g)およびWSC(0.17 g)のDMF(5 mL)に加えて室温で15時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮後、炭酸ナトリウム水溶液で希釈した。THFと酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラム(溶出液:酢酸エチル→酢酸エチル/メタノール 10:1)で精製して題記化合物 0.13 g (収率39%) を白色粉末として得た。NMR (CDCl₃) δ 2.49 (3H, s), 2.67-6.10 (15H, m), 6.22-6.25 (1H, m), 7.07-7.38 (3H, m), 7.58-7.63 (1H, m), 7.85-8.00 (4H, m), 8.51 (1H, d, J = 4.8).

元素分析値 C₂₇H₂₈ClN₅O₄S·H₂Oとして

計算値(%) : C, 56.69 ; H, 5.29 ; N, 12.24

実測値(%) : C, 56.43 ; H, 5.68 ; N, 12.51.

実施例38

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-(メチルカルバモイル)メチル-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

5 38a) 5-[3-(メチルカルバモイル)メチル-4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例37b) で得た5-(3-カルボキシメチル-1-ピペラジニル)-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(0.56 g)とHOBT (0.35 g)およびWSC(0.43 g)をDMF(5 mL)に溶解し、メチルアミン水溶液(40%; 0.16 mL)を加えて4日間室温でかき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮後、炭酸ナトリウム水溶液と酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルで洗浄して、題記化合物 0.37 g (収率64%)を無色粉末として得た。NMR (CDCl_3) δ 1.51 (9H, s), 2.48 (3H, d, J = 0.8), 2.64-3.43 (11H, m), 4.07-4.14 (1H, m), 4.76 (1H, br), 6.24 (1H, dd, J = 0.8, 7.2), 7.14 (1H, dd, J = 7.2, 8.8), 7.27-7.37 (2H, m).

38b) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-(メチルカルバモイル)メチル-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例38a) で得た5-[3-(メチルカルバモイル)メチル-4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(0.26 g)から実施例37d) と同様にして題記化合物 0.12 g (収率38%)を無色粉末として得た。NMR (CDCl_3) δ 2.47 (3H, d, J = 2.2), 2.53-6.18 (17H, m), 6.18-6.22 (1H, m), 7.09-7.38 (3H, m), 7.56-7.62 (1H, m), 7.93-7.99 (4H, m), 8.50 (1H, d, J = 7.8).

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C, 57.38 ; H, 5.50 ; N, 11.95

実測値 (%) : C, 57.54 ; H, 5.46 ; N, 11.67.

実施例39

(+)-5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニ

ル]-2-(1-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例24cで得られたラセミ体の5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(0.18 g)をキラルな固定相を用いるHPLC (CHIRALPAK AS 4.6 mm x 25 mm,

溶出液; ヘキサン/エタノール 70:30)で光学分割し、二つの主溶出分の前成分として題記化合物 80 mg (光学純度99.9%以上)を淡黄色粉末として得た。NMR (CDCl₃) δ 1.66 (3H, d, J = 6.6), 2.88-3.19 (6H, m), 3.54-3.68 (2H, m), 3.68-3.95 (4H, m), 5.12 (1H, q, J = 6.6), 6.28 (1H, d, J = 7.4), 7.20 (1H, dd, J = 8.8, 7.4), 7.38 (1H, d, J = 8.8), 7.46 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J = 9.2, 2.0), 7.90-7.95 (4H, m), 8.50 (1H, br).

実施例40

(-)-5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-(1-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例24cで得られたラセミ体の5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(0.18 g)をキラルな固定相を用いるHPLC (CHIRALPAK AS 4.6 mm x 25 mm, 溶出液; ヘキサン/エタノール 70:30)で光学分割し、二つの主溶出分の後成分として題記化合物 83 mg (光学純度99.9%以上)を淡黄色粉末として得た。NMR (CDCl₃) δ 1.66 (3H, d, J = 6.6), 2.88-3.19 (6H, m), 3.54-3.68 (2H, m), 3.68-3.95 (4H, m), 5.12 (1H, q, J = 6.6), 6.28 (1H, d, J = 7.4), 7.20 (1H, dd, J = 8.8, 7.4), 7.38 (1H, d, J = 8.8), 7.46 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J = 9.2, 2.0), 7.90-7.95 (4H, m), 8.50 (1H, br).

実施例41

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

41a) 5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例37b)で得た5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-カルボキシメチル-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(0.75 g)を1Mボラン-THF複合体THF溶液(5 mL)に少しづつ室温で加え、室温で2時間かき混ぜた。反応液を氷水へ注ぎ込み、10分間かき混ぜた。濃塩酸でpH2に調節した後、0°Cで1.5時間かき混ぜた。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して題記化合物0.48 g (収率67%)を淡黄色粉末として得た。NMR (CDCl₃) δ 1.52 (9H, s), 1.80-4.57 (14H, m), 6.23 (1H, dd, J = 0.9, 6.6), 7.13 (1H, dd, J = 6.9, 9.0), 7.25-7.32 (2H, m).

41b) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例で41a)で得た5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(0.48 g)から実施例37と同様にして題記化合物 0.15 g (収率31%) を無色粉末として得た。NMR (CDCl₃) δ 2.48 (3H, s), 2.70-4.85 (16H, m), 6.20-6.24 (1H, m), 7.11-7.35 (3H, m), 7.57-7.62 (1H, m), 7.91-7.97 (4H, m), 8.49 (1H, m).

元素分析値 C₂₇H₂₉ClN₄O₄S·H₂Oとして

計算値 (%) : C, 58.00 ; H, 5.59 ; N, 10.02

実測値 (%) : C, 57.74 ; H, 5.86 ; N, 10.31.

20

実施例42

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-(N-メタンスルホニルアミノメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

42a) 5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-(N-メタンスルホニルアミノメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例29b)で得られた2-アミノメチル-5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(1.99 g)のTHF(20 mL)溶液へ氷冷下でトリエチルアミン(3.3 mL)、ついで塩化メタンスルホニル(0.56 mL)を加え、混合物を室温で30分間かき混ぜた。生成した沈殿をろ取し、酢酸エチル(5 mL)で洗浄後、

ろ液と洗浄液を併せて減圧濃縮した。残留物に水(50 mL)を加え、酢酸エチル(50 mL)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去後、残留物をシリカゲルカラム(溶出液；酢酸エチル/エタノール 10:1)で精製し、題記化合物 2.11 g(収率91%)を白色固体として得た。NMR (CDCl_3) δ 1.51 (9H, s), 2.86 (3H, s), 2.97-3.13 (4H, m), 4.59-4.78 (4H, m), 4.52 (2H, d, J = 6.2), 6.18 (1H, t, J = 6.2), 6.33 (1H, d, J = 7.4), 7.23 (1H, dd, J = 8.8, 7.4), 7.39 (1H, d, J = 8.8), 7.54 (1H, s).

42b) 2-(N-メタンスルホニルアミノメチル)-5-(1-ピペラジニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩

実施例42a)で得られた5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-(N-メタンスルホニルアミノメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(1.64 g)から実施例1b)と同様にして題記化合物 1.32 g(収率86%)を得た。NMR (D_2O) δ 3.17 (3H, s), 3.43-3.57 (4H, m), 3.57-3.68 (4H, m), 4.63 (2H, s), 7.03 (1H, d, J = 7.8), 7.58 (1H, d, J = 8.8), 7.84 (1H, dd, J = 8.8, 7.8), 7.95 (1H, s).

42c) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-(N-メタンスルホニルアミノメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例42b)で得られた2-(N-メタンスルホニルアミノメチル)-5-(1-ピペラジニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩(1.15 g)から実施例1c)と同様にして、題記化合物 1.25 g(収率85%)を白色固体として得た。NMR (CDCl_3) δ 2.88 (3H, s), 2.90-3.17 (6H, m), 3.53-3.68 (2H, m), 3.68-3.90 (4H, m), 4.52 (2H, d, J = 5.8), 6.27 (1H, br), 6.30 (1H, d, J = 7.4), 2.22 (1H, dd, J = 8.8, 7.4), 7.40 (1H, d, J = 8.8), 7.54 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J = 9.2, 2.2), 7.94-7.98 (4H, m), 8.50 (1H, s). LC/MS 590 (M).

実施例43

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-(N-トリフルオロメタンスルホニルアミノメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・塩酸塩

43a) 5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-(N-トリフルオロメタンスルホニルアミノメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例29b)で得られた2-アミノメチル-5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(1.99 g)のアセトニトリル(20 mL)溶液へ室温でトリエチルアミン(3.3 mL)、ついでN-フェニルトリフルオロメタンスルホニミド(4.29 g)を加え、室温で1時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物に水(50 mL)を加え、酢酸エチル(50 mL)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去後、残留物をシリカゲルカラム(溶出液；酢酸エチル/エタノール 10:1)で精製し、題記化合物 2.45 g(収率88%)を白色固体として得た。NMR (CDCl₃) δ 1.51 (9H, s), 2.97-3.16 (4H, m), 3.60-3.81 (4H, m), 4.64 (2H, s), 6.34 (1H, d, J = 7.0), 7.24 (1H, dd, J = 8.8, 7.0), 7.43 (1H, d, J = 8.8), 7.55 (1H, s).

43b) 5-(1-ピペラジニル)-2-(N-トリフルオロメタンスルホニルアミノメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩

実施例43a)で得られた5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-(N-トリフルオロメタンスルホニルアミノメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(1.85 g)から実施例1b)と同様にして題記化合物 1.36 g(収率78%)を白色結晶として得た。NMR (D₂O) δ 3.43-3.57 (4H, m), 3.57-3.68 (4H, m), 4.76 (2H, s), 7.07 (1H, d, J = 7.8), 7.61 (1H, d, J = 8.8), 7.89 (1H, dd, J = 8.8, 7.8), 7.97 (1H, s).

43c) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-(N-トリフルオロメタンスルホニルアミノメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例43b)で得られた5-(1-ピペラジニル)-2-(N-トリフルオロメタンスルホニルアミノメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩(1.31 g)から実施例1c)と同様にして、題記化合物 1.42 g(収率88%)を無色粉末として得た。NMR (CDCl₃) δ 2.88-3.21 (6H, m), 3.54-3.68 (2H, m), 3.68-4.92 (4H, m), 4.65 (2H, s), 6.33 (1H, d, J = 7.0), 7.25 (1H, dd, J = 8.8, 7.0), 7.47 (1H, d, J = 8.8), 7.55 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J = 8.8, 2.2), 7.94-7.99 (4H, m), 8.50 (1H,

br).

43d) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-(N-トリフルオロメタンスルホニルアミノメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・塩酸塩

5 実施例43c)で得られた5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-(N-トリフルオロメタンスルホニルアミノメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(1.29 g)から実施例1d)と同様にして題記化合物 1.12 g(収率82%)を白色粉末として得た。NMR (DMSO-d₆) δ 2.83 (2H, t, J = 7.2), 2.92-3.06 (2H, m), 3.06-3.20 (2H, m), 3.55-3.78 (6H, m), 4.69 (2H, s), 6.95 (1H, d, J = 7.6), 7.65 (1H, d, J = 8.8), 7.73 (1H, dd, J = 8.8, 2.2), 7.90 (1H, dd, J = 8.8, 7.6), 8.01 (1H, dd, J = 8.8, 2.0), 8.18-8.32 (4H, m), 8.67 (1H, br). LC/MS 644 (M-HCl).

実施例44

15 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-エトキシカルボニルメチル-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・塩酸塩

44a) 5-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-酢酸エチル

20 2-アミノ-6-フルオロピリジン(5.0 g)および4-クロロアセト酢酸エチル(7.2 mL)のエタノール(120 mL)溶液を12時間還流した。室温に冷却した後、エタノールを減圧留去した。残留物に飽和炭酸水素水溶液(100 mL)を加え、酢酸エチル(100 mL x 2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(100 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム(溶出液:酢酸エチル/ヘキサン 2:1 → �酢酸エチル/エタノール 2:1)で精製し、題記化合物 7.0 g(収率71%)を褐色油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ 1.30 (3H, t, J = 7.0), 3.89 (2H, s), 4.22 (2H, q, J = 7.0), 6.42-6.48 (1H, m), 7.14-7.26 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J = 9.2, 0.8), 7.67 (1H, s). LC/MS 233 (MH⁺)

25 44b) 5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-(エトキシカルボニルメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例44a)で得られた5-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-酢酸エチル(6.4

g) とピペラジン (10.0 g) の混合物を窒素雰囲気下、100 °Cで1時間かき混ぜた。反応混合物を室温に冷却した後、クロロホルム (200 mL) と水 (200 mL) を加えてよくかき混ぜた。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物のエタノール (70 mL) 溶液へ二炭酸-ジ-tert-ブチル (6.6 mL) を室温下で滴下し、30分間かき混ぜた。エタノールを減圧留去した後、酢酸エチル (100 mL) と水 (100 mL) を加えた。有機層を分取し、飽和食塩水 (100 mL) で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム (溶出液；酢酸エチル→酢酸エチル/エタノール 10 : 1) で精製し、題記化合物 5.5 g (収率49 %) を淡黄色固体として得た。NMR (CDCl_3) δ 1.30 (3H, t, J = 7.2), 1.34 (9H, s), 3.08 (4H, t, J = 4.6), 3.68 (4H, bs), 3.88 (2H, s), 4.22 (2H, q, J = 7.2), 6.28 (1H, dd, J = 7.4, 1.0), 7.17 (1H, dd, J = 9.2, 7.4), 7.34 (1H, d, J = 9.2), 7.55 (1H, s). LC/MS 389 (MH^+)

44c) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-エトキシカルボニルメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン・塩酸塩

実施例44b) で得られた5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-(エトキシカルボニルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.5 g) から実施例36b) と同様にして5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-エトキシカルボニルメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジンを無色油状物として得た。この油状物を酢酸エチル (30 mL) に溶かし、4 M 塩化水素酢酸エチル溶液 (1.0 mL) を加え、室温で10分かき混ぜた。沈殿物をろ取し、酢酸エチル、ジエチルエーテルで順次洗浄した後、減圧乾燥して題記化合物 1.2 g (収率53%) を白色固体として得た。NMR (DMSO-d_6) δ 1.24 (3H, t, J = 7.2), 2.83 (2H, t, J = 7.2), 3.00 (2H, br s), 3.12 (2H, br s), 3.61-3.70 (6H, m), 4.12 (2H, s), 4.17 (2H, q, J = 7.2), 6.96 (1H, d, J = 7.5), 7.65 (1H, d, J = 9.0), 7.73 (1H, dd, J = 8.7, 2.1), 7.90 (1H, dd, J = 8.7, 7.8), 8.00 (1H, dd, J = 8.4, 1.8), 8.11 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 8.4), 8.26-8.30 (2H, m), 8.67 (1H, d, J = 1.8). LC/MS 569 (MH^+).

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot 0.5\text{EtOAc}$ として

計算値 (%) : C, 53.97; H, 5.44; N, 8.39

実測値 (%) : C, 54.24; H, 5.35; N, 8.21.

実施例45

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル

5 -2-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

45a) 5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-酢酸

実施例44b)で得られた5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-(エトキシカルボニルメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(3.5 g)のエタノール溶液

10 (50 mL) へ水酸化ナトリウム水溶液(8.0 M, 2.2 mL)を加え、室温で3時間かき混ぜた。エタノールを減圧留去した後、クロロホルム(100 mL)と飽和食塩水(100 mL)を加えた。濃塩酸をゆっくりと加え、水層をpH 3に調節した。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、題記化合物 3.3 g(収率92%)を褐色固体として得た。NMR (CDCl₃) δ 1.54 (9H, s), 3.10 (4H, t, J = 4.6), 3.70 (4H, bs), 4.02 (2H, s), 6.55 (1H, d, J = 7.4), 7.64-7.71 (3H, c). LC/MS 361 (MH⁺)

45b) 5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例45a)で得られた5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]イミ

20 ダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-酢酸(2.0 g)に1.0 Mボラン-THF錯体のTHF溶液(16 mL)を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を冰水(100 mL)に注ぎ、冰冷、

濃塩酸でpHを1に調節後、1時間室温でかき混ぜた。反応液を1N水酸化ナトリウム水溶液でpH11に調節し、酢酸エチル(50 mL x 2)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム(酢

25 酸エチル/エタノール 4 : 1)で精製し、題記化合物 1.4 g(収率80%)を白色固体として得た。NMR (DMSO) δ 1.44 (9H, s), 2.85 (2H, t, J = 7.1), 3.01

(4H, br s), 3.58 (4H, br s), 3.74 (2H, q, J = 6.5), 4.68 (1H, t, J = 5.4),

6.41 (1H, dd, J = 6.2, 2.0), 7.19-7.21 (2H, m), 7.54 (1H, s). LC/MS 347

(MH⁺)

45c) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例45b)で得られた5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(2.0 g)から実施例36b)と同様にして題記化合物 1.5 g (収率62%)を白色結晶として得た。NMR (CDCl₃) δ 2.96 (2H, t, J = 8.1), 3.04 (2H, t, J = 5.6), 3.13 (4H, br s), 3.60 (2H, t, J = 8.1), 3.73 (4H, br s), 4.00 (2H, t, J = 5.6), 6.29 (1H, dd, J = 7.2, 0.9), 7.21 (1H, dd, J = 9.0, 7.2), 7.35-7.38 (2H, m,), 7.60 (1H, dd, J = 9.0, 2.1), 7.61-7.95 (4H, m), 8.49 (1H, s). LC/MS 527 (MH⁺).

元素分析値 C₂₆H₂₇C1N₄O₄S · 0.5H₂Oとして

計算値 (%) : C, 58.26 ; H, 5.26 ; N, 10.45

実測値 (%) : C, 58.09 ; H, 5.36 ; N, 10.18.

実施例46

15 5-[3-(アセチルアミノ)メチル-4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

46a) 5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシメチル-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例35a)で得た5-(3-ヒドロキシメチル-1-ピペラジニル)-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(6.2 g)から実施例37a)と同様にして題記化合物 3.6g (収率41%)を褐色粉末として得た。NMR (CDCl₃) δ 1.51 (9H, s), 2.37 (3H, s), 2.61 (1H, br), 2.90-2.93 (1H, m), 3.29 (2H, d, J = 9.2), 3.64 (1H, d, J = 7.8), 3.88 (1H, br), 4.04-4.18 (3H, m), 4.33 (1H, m), 6.18 (1H, d, J = 7.2), 7.07-7.26 (3H, m).

25 46b) 5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-フタルイミドメチル-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

フタルイミド(1.36 g)とアゾジカルボン酸ジイソプロピル(4.68 g)およびトリフェニルホスフィン(2.42 g)のジクロロメタン(90 mL)溶液を0°Cで15分間かき混ぜた後、実施例46a)で得た5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシメチル

-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(0.80 g)のジクロロメタン溶液(10 mL)を加えて0°Cで2時間、室温で4時間かき混ぜた。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラム(溶出液；酢酸エチル→酢酸エチル/メタノール 20:1)で精製して題記化合物 0.65 g(収率59%)を褐色油状物として得た。NMR (CDCl_3) δ 1.08 (9H, s), 2.50 (3H, s), 2.67 (1H, dt, J = 5.4, 9.0), 3.10 (1H, dd, J = 3.0, 12.0), 3.37-3.74 (4H, m), 3.96-4.90 (3H, m), 6.25 (1H, d, J = 6.9), 7.14 (1H, dd, J = 7.2, 8.7), 7.31-7.87 (6H, m).

46c) 5-[3-(アセチルアミノ)メチル-4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例46b)で得た5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-フタルイミドメチル-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(0.65 g)と抱水ヒドラジン(0.25 mL)のエタノール(10 mL)溶液を5時間還流した。析出物をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をTHF(5 mL)に溶解し、ピリジン(1.5 mL)および無水酢酸(0.5 mL)を加えて室温で1時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮後、炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラム(溶出液；酢酸エチル→酢酸エチル/メタノール 5:1)で精製して題記化合物 0.42 g(収率79%)を黄色油状物として得た。NMR (CDCl_3) δ 1.50 (9H, s), 1.99 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.69 (1H, dt, J = 3.0, 12.0), 2.99 (1H, dd, J = 3.0, 11.4), 3.20-3.50 (4H, m), 4.00-4.52 (3H, m), 5.90 (1H, br), 6.22 (1H, dd, J = 1.0, 7.2), 7.12 (1H, dd, J = 6.9, 9.0), 7.25-7.32 (2H, m).

46d) 5-[3-(アセチルアミノ)メチル-4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例46c)で得た5-[3-(アセチルアミノ)メチル-4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(0.41 g)から実施例37d)と同様にして題記化合物 0.21 g(収率37%)を無色粉末として得た。NMR (CDCl_3) δ 1.83-4.90 (19H, m), 5.93-6.46 (2H, m), 7.16-8.00 (8H, m), 8.48-8.53 (1H, m).

元素分析値 $C_{28}H_{30}ClN_5O_4S \cdot 1.3H_2O \cdot 0.3DMF$ として

計算値 (%) : C, 56.59 ; H, 5.70 ; N, 12.10

実測値 (%) : C, 56.41 ; H, 5.59 ; N, 12.37.

5 実施例47

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-(N'-エチルウレイドメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

47a) 5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-(N'-エチルウレイドメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

10 実施例29b)で得られた2-アミノメチル-5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(2.76 g)のアセトニトリル(25 mL)溶液へ室温でエチルイソシアナート(0.73 mL)を加え、室温で15分間かき混ぜた。析出した沈殿をろ取り、アセトニトリル(5 mL)とジエチルエーテル(5 mL)で洗浄後、減圧乾燥して題記化合物 2.88 g(収率86%)を白色固体として得た。NMR ($CDCl_3$) δ 1.08 (3H, t, J = 7.0), 1.50 (9H, s), 2.98-3.12 (4H, m), 3.14-3.28 (2H, m), 3.57-3.78 (4H, m), 4.51 (2H, d, J = 6.0), 5.25 (1H, br), 5.90 (1H, br), 6.29 (1H, d, J = 7.2), 7.18 (1H, dd, J = 9.0, 7.2), 7.30 (1H, d, J = 9.0), 7.51 (1H, s).

15 47b) 2-(N'-エチルウレイドメチル)-5-(1-ピペラジニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩

20 実施例47a)で得られた5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-(N'-エチルウレイドメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(2.01 g)から実施例1b)と同様にして題記化合物 1.67 g(収率89%)を得た。NMR (D_2O) δ 1.11 (3H, t, J = 7.4), 3.17 (2H, q, J = 7.4), 3.46-3.57 (4H, m), 3.57-3.66 (4H, m), 4.58 (2H, s), 7.04 (1H, d, J = 7.4), 7.58 (1H, d, J = 9.2), 7.84-7.89 (2H, m).

25 47c) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-(N'-エチルウレイドメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例47b)で得られた2-(N'-エチルウレイドメチル)-5-(1-ピペラジニル)イミ

ダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩(1.13 g)から実施例1c)と同様にして、題記化合物 1.27 g(収率87%)を白色固体として得た。NMR (CDCl_3) δ 1.11 (3H, t, J = 7.4), 2.88-3.14 (6H, m), 3.14-3.30 (2H, m), 2.54-3.67 (2H, m), 3.67-3.89 (4H, m), 4.51 (2H, d, J = 5.8), 4.91 (1H, t, J = 5.6), 5.47 (1H, t, J = 5.8), 6.27 (1H, d, J = 7.2), 7.19 (1H, dd, J = 9.0, 7.2), 7.33 (1H, d, J = 9.0), 7.50 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J = 8.8, 2.2), 7.90-7.99 (4H, m), 8.50 (1H, br). LC/MS 583 (M).

実施例48

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-メチル-1-ピペラジニル]-2-ヒドロキシメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

48a) 5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチル-1-ピペラジニル]-2-エトキシカルボニルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

5-クロロ-2-エトキシカルボニルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(11.2 g)と2-メチルピペラジン(50.0 g)のアセトニトリル(200 mL)溶液をアルゴン雰囲気下で72時間還流した。溶媒を減圧留去し、残留物に水(250 mL)を加え、クロロホルム(250 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(200 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をエタノール(150 mL)に溶かし、二炭酸-ジ-tert-ブチル(10.9 g)を室温で滴下し、室温で1時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物に水(200 mL)を加え、酢酸エチル(200 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(200 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム(溶出液；酢酸エチル/ヘキサン 2:1)で精製し、題記化合物 15.0 g(収率78%)を無色粉末として得た。NMR (CDCl_3) δ 1.46-1.51 (15H, m), 2.68-2.87 (1H, m), 2.93-3.04 (1H, m), 3.18-3.30 (1H, m), 3.30-3.48 (2H, m), 4.01-4.15 (1H, m), 4.43-4.53 (3H, m), 6.36 (1H, d, J = 7.2), 7.26 (1H, dd, J = 9.2, 7.2), 7.43 (1H, d, J = 9.2), 8.23 (1H, s).

48b) 5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチル-1-ピペラジニル]-2-ヒドロキシメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例48a)で得られた5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチル-1-ピペラジ

ニル]-2-エトキシカルボニルシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(15.0 g)のエタノール(150 mL)溶液に8N水酸化ナトリウム水溶液(9.7 mL)を加え、室温で30分間かき混ぜた。反応液を氷冷下、濃塩酸で中和した後、溶媒を減圧留去した。残留物を水(50 mL)で希釈し、氷冷下、濃塩酸でpH3-4に調節とした後、クロロホルム(100 mL)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残留物に1.0 Mボラン-THF錯塩のTHF溶液(100 mL)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で1時間かき混ぜた。反応液を氷水(300 mL)に注ぎ込み、ついで濃塩酸でpH1-2に調節し、室温で1時間かき混ぜた。混合物を8N水酸化ナトリウム水溶液でpH10-11に調節し、酢酸エチル(150 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(100 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム(溶出液: 酢酸エチル→酢酸エチル/エタノール 10:1)で精製し、題記化合物 10.0 g (収率76%)を白色固体として得た。NMR (DMSO-d₆) δ 1.36-1.44 (12H, m), 2.58-2.77 (1H, m), 2.81-2.94 (1H, m), 3.21-3.43 (3H, m), 3.82-3.97 (1H, m), 4.23-4.40 (1H, m), 4.61 (2H, d, J = 5.8), 5.22 (1H, t, J = 5.8), 6.40-6.44 (1H, m), 7.23-7.25 (2H, m), 7.62 (1H, s).

48c) 2-ヒドロキシメチル-5-(3-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩

実施例48b)で得られた5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチル-1-ピペラジニル]-2-ヒドロキシメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(6.93 g)から実施例13c)と同様にして題記化合物 5.43 g (収率85.0%)を白色結晶として得た。NMR (D₂O) δ 1.49 (3H, d, J = 6.6), 3.08-3.26 (1H, m), 3.26-3.46 (1H, m), 3.52-3.79 (4H, m), 3.79-3.97 (1H, m), 4.95 (2H, s), 7.11 (1H, d, J = 7.6), 7.61 (1H, d, J = 8.8), 7.93 (1H, dd, J = 8.8, 7.6), 7.98 (1H, s).

48d) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-メチル-1-ピペラジニル]-2-ヒドロキシメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例48c)で得られた2-ヒドロキシメチル-5-(3-メチル-1-ピペラジニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩(1.04 g)から実施例1c)と同様にして題記化合物 1.07 g (収率 81%)を白色固体として得た。NMR (CDCl₃) δ 1.36-1.66 (3H, m), 2.56-3.51 (7H, m), 3.60 (2H, t, J = 7.6), 3.69-3.89 (0.5H, m), 4.17-4.33

(0.5H, m), 4.46-4.59 (0.5H, m), 4.78-4.96 (0.5H, m), 4.88 (2H, s), 6.27 (1H, d, J = 7.2), 7.20 (1H, dd, J = 8.8, 7.2), 7.38 (1H, d, J = 8.8), 7.57 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J = 8.8, 2.0), 7.91-8.00 (4H, m), 8.50 (1H, br). LC/MS 527 (M).

5

実施例49

5-[4-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニル-5-クロロ-2-インドリル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-(1-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

実施例24b)で得られた2-(1-ヒドロキシエチル)-5-(1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン・二塩酸塩(0.83 g)から実施例3e)と同様にして題記化合物 0.89 g(収率72%)を淡黄色粉末として得た。NMR (CDCl₃) δ 1.64 (3H, d, J = 6.6), 1.74 (9H, s), 2.83-3.19 (6H, m), 3.35-3.59 (2H, m), 3.66-3.90 (2H, m), 4.01-4.15 (2H, m), 5.06 (1H, q, J = 6.6), 6.33 (1H, d, J = 7.4), 7.24 (1H, dd, J = 8.8, 7.4), 7.33-7.54 (4H, m), 7.66-7.67 (1H, m), 7.92-8.02 (1H, m). LC/MS 616 (M).

実施例50

5-[4-[3-[(5-クロロ-2-インドリル)スルホニル]プロピオニル]ピペラジノ]-2-(1-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン・塩酸塩

実施例49で得られた5-[4-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニル-5-クロロ-2-インドリル)スルホニル]プロピオニル]ピペラジノ]-2-(1-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(0.51 g)から実施例4と同様にして、題記化合物 0.37 g(収率81%)を白色粉末として得た。NMR (DMSO-d₆) δ 1.55 (3H, d, J = 6.6), 2.84 (2H, t, J = 7.2), 2.93-3.07 (2H, m), 3.07-3.22 (2H, m), 3.22-3.58 (2H, m), 3.58-3.77 (4H, m), 5.07 (1H, dd, J = 6.6), 6.08 (1H, br), 6.99 (1H, d, J = 7.2), 7.18-7.19 (1H, m), 7.35 (1H, dd, J = 9.0, 2.2), 7.52-7.61 (2H, m), 7.81-7.98 (3H, m). LC/MS 516 (M-HCl).

実施例51

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-(ジメチルカルバモイル)メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン・塩酸塩

51a) 5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-(ジメチルカルバモイル)メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

2MジメチルアミンのTHF溶液(65 mL)およびジイソプロピルエチルアミン(22.5 mL)のジクロロメタン(100 mL)溶液へ1M塩化ジメチルアルミニウムのヘキサン溶液(100 mL)を窒素雰囲気下0°Cで滴下し、その温度で30分かき混ぜた。この混合物へ5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-(カルボキシメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(5.0 g)のジクロロメタン(50 mL)溶液を0°Cで滴下し、室温で12時間かき混ぜた。反応混合物を氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ込み、クロロホルム(100 mL x 2)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム(酢酸エチル/エタノール5:1→2:1)で精製し、題記化合物3.45 g(収率69%)を淡黄色固体として得た。NMR(CDCl₃) δ 1.50 (9H, s), 2.99 (3H, s), 3.09 (4H, br s), 3.18 (3H, s), 3.66 (4H, br s), 3.93 (2H, s), 6.27 (1H, d, J = 7.0), 7.16 (1H, dd, J = 9.0, 7.0), 7.32 (1H, d, J = 9.0), 7.57 (1H, s). LC/MS 388 (MH⁺)

51b) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-(ジメチルカルバモイル)メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン・塩酸塩

実施例51a)で得られた5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-(ジメチルカルバモイル)メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(1.5 g)から実施例44と同様にして題記化合物1.5 g(収率67%)を白色固体として得た。NMR(CDCl₃) δ 2.96 (2H, t, J = 7.5), 3.03 (3H, s), 3.13 (2H, br s), 3.24-3.26 (5H, m), 3.60 (2H, t, J = 7.5), 3.80 (4H, br s), 4.26 (2H, s), 6.74 (1H, d, J = 7.4), 7.59-7.66 (1H, m), 7.73 (1H, d, J = 7.4), 7.85 (1H, d, J = 8.8), 7.93-8.00 (5H, m), 8.50 (1H, s). LC/MS 568 (MH⁺).

元素分析値 C₂₈H₃₀ClN₅O₄S · HCl · 0.5H₂Oとして

計算値(%) : C, 54.81; H, 5.26; N, 11.41

実測値（%）：C, 54.67; H, 5.18; N, 11.35.

実施例52

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル

5] -2-(メチルカルバモイル)メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

52a) 5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-(メチルカルバモイル)メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

2MメチルアミンのTHF溶液（25 mL）およびジイソプロピルエチルアミン（9.0 mL）のジクロロメタン（50 mL）溶液へ1M塩化ジメチルアルミニウムのヘキサン溶液（31 mL）を窒素雰囲気下0℃で滴下し、その温度で30分かき混ぜた。この混合物へ5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-(カルベトキシメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン（2.0 g）のジクロロメタン（20 mL）溶液を0℃で滴下し、室温で12時間かき混ぜた。反応混合物を氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ込み、クロロホルム（100 mL x 2）で抽出した。抽出液を無水

硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム（溶出液；酢酸エチル/エタノール 5:1 → 2:1）で精製し、題記化合物 1.44 g（収率75%）を淡黄色固体として得た。NMR (CDCl₃) δ 1.51 (9H, s), 2.82 (3H, s), 3.07 (4H, br s), 3.68 (4H, br s), 3.75 (2H, s), 6.33 (1H, dd, J = 7.4, 1.2), 7.19-7.44 (3H, m). LC/MS 374 (MH⁺)

52b) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-(メチルカルバモイル)メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例52a)で得られた5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-(メチルカルバモイル)メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン（0.69 g）から実施例36と同様にして題記化合物 0.59 g（収率74%）を白色結晶として得た。NMR (CDCl₃)

δ 2.82 and 2.80 (3H, s), 2.93-3.15 (8H, m), 3.60 (2H, t, J = 6.4), 3.75-3.82 (4H, m), 6.42 (1H, dd, J = 7.0, 1.2), 7.32-7.64 (5H, m), 7.64-8.00 (4H, m), 8.50 (1H, s). LC/MS 554 (MH⁺).

元素分析値 C₂₇H₂₈C1N₅O₄S · H₂Oとして

計算値（%）：C, 56.69; H, 5.29; N, 12.24

実測値（%）：C, 56.59; H, 5.18; N, 12.11.

実施例53

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル

5] -2-(カルバモイル)メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

53a) 5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-(カルバモイル)メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-(カルボキシメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン (2.5 g) のアセトニトリル (100 mL) 溶液に25%アンモニア水 (100 mL) を加え、50°Cで24時間かき混ぜた。アセトニトリルを減圧留去した後、クロロホルム (50 mL x 2) で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム (溶出液；酢酸エチル/エタノール 2 : 1) で精製し、題記化合物 1.95 g (収率78 %) を白色固体として得た。 NMR (CDCl₃) δ 1.51 (9H, s), 3.08 (4H, t, J = 4.8), 3.68 (4H, br s), 3.76 (2H, s), 5.31 (1H, s), 5.48 (1H, bs), 6.33 (1H, dd, J = 7.0, 1.0), 7.23 (1H, dd, J = 8.8, 7.0), 7.34 (1H, d, J = 8.8), 7.46 (1H, s). LC/MS 360 (MH⁺).

53b) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-(カルバモイル)メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例53a)で得られた5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-(カルバモイル)メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン (0.91 g) から実施例36b) と同様にして題記化合物 0.59 g (収率62%) を白色結晶として得た。 NMR (CDCl₃) δ 2.93-3.12 (6H, m), 3.60 (2H, t, J = 7.4), 3.77-3.81 (6H, m), 5.47 (2H, br s), 6.31 (1H, dd, J = 7.0, 1.2), 7.25 (1H, dd, J = 8.8, 7.0), 7.37 (1H, d, J = 8.8), 7.45 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J = 8.8, 2.2), 7.94-8.00 (4H, m), 8.50 (1H, s). LC/MS 540 (MH⁺).

元素分析値 C₂₆H₂₆C1N₅O₄S · H₂Oとして

計算値（%）：C, 55.96; H, 5.06; N, 12.55

実測値（%）：C, 56.09; H, 4.90; N, 12.71.

実施例54

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-[2-(カルバモイルオキシ)エチル]-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

5 54a) 5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-[2-(カルバモイルオキシ)エチル]-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例41a)で得た5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(0.36 g)をジクロロメタン(10 mL)に溶解し、0°Cに冷却しながらトリクロロアセチルイソシアネート(0.18 mL)を加えて0°Cで1時間かき混ぜた。メタノール(5 mL)と水(5 mL)を加え、さらに炭酸カリウム(0.42 g)を加えて0°Cで3時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して題記化合物 0.43 g (定量的)を無色粉末として得た。NMR (CDCl₃) δ 1.50 (9H, s), 1.95-4.63 (16H, m), 6.24 (1H, d, J = 7.0), 7.13 (1H, dd, J = 7.0, 9.0), 7.26-7.33 (2H, m).

54b) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-[2-(カルバモイルオキシ)エチル]-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例54a)で得た5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-[2-(カルバモイルオキシ)エチル]-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(0.40 g)から実施例37と同様にして題記化合物を無色粉末 0.20 g (収率34%)として得た。NMR (CDCl₃) δ 2.11-4.94 (20H, m), 6.21-6.24 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J = 7.5, 9.0), 7.25-8.48 (8H, m).

元素分析値 C₂₈H₃₀ClN₅O₅S・0.7H₂O・0.6Et₂Oとして

計算値 (%) : C, 56.95 ; H, 5.88 ; N, 10.92

実測値 (%) : C, 57.05 ; H, 5.72 ; N, 10.61.

実施例55

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-[2-(メチルチオ)エチル]-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

55a) 5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-[2-(メタンスルホニルオキシ)エチル]-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例41a)で得た5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(0.50 g)とトリエチルアミン(0.28 g)のTHF(5 mL)溶液へ0℃に冷却しながら塩化メタンスルホニル(0.16 mL)を加えて、室温で2時間かき混ぜた。反応液を炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して題記化合物 0.61 g (定量的)を無色粉末として得た。NMR (CDCl_3) δ 1.51 (9H, s), 2.13-4.55 (17H, m), 6.24 (1H, d, J = 6.6), 7.13 (1H, dd, J = 7.2, 9.0), 7.26-7.33 (2H, m).

55b) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-[2-(メチルチオ)エチル]-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例55a)で得た5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-[2-(メタンスルホニルオキシ)エチル]-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(1.25 g)のDMF(10 mL)溶解へメ15%チルメルカプタンナトリウム水溶液(1.7 mL)を加えて、室温で15時間かき混ぜた。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を濃塩酸(2mL)に溶解して、室温で10分間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮後、エタノールと共に沸し、残留物をイソプロパノールで洗浄した。得られた白色粉末とDBU(0.61 g)をDMF(3 mL)に溶解し、この溶液を3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパン酸(0.60 g)、HOt(0.46 g)およびWSC(0.58 g)のDMF溶液(10 mL)に加え、室温で4時間かきませた。反応液を減圧濃縮後、炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルとTHFで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチル)で精製して題記化合物 0.50 g (収率31%)を無色粉末として得た。NMR (CDCl_3) δ 1.99-4.89 (21H, m), 6.20 (1H, d, J = 7.2), 7.13 (1H, dd, J = 7.5, 8.7), 7.26-8.50 (8H, m).

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 0.9\text{H}_2\text{O}$ として

計算値(%) : C, 57.26; H, 5.63; N, 9.54

実測値(%) : C, 57.65; H, 5.69; N, 9.16.

実施例56

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-[2-(メチルスルフィニル)エチル]-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

5 実施例55c)で得た5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-[2-(メチルチオ)エチル]-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(0.45 g)とメタンスルホン酸(0.10 mL)をジクロロメタン(7 mL)に溶解し、3-クロロ過安息香酸(70%; 0.19 g)のジクロロメタン溶液(3 mL)を0°Cで滴下し、室温で1時間かき混ぜた。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、1時間室温でかき混ぜた。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、有機層を分取した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラム(溶出液: 酢酸エチル→酢酸エチル/メタノール 20:1)で精製して題記化合物 210mg (収率45%)を無色粉末として得た。NMR (CDCl_3) δ 2.15-5.00 (21H, m), 6.22 (1H, d, J = 7.0), 7.14 (1H, dd, J = 7.4, 9.0), 7.33-7.36 (2H, m), 7.61 (1H, dd, J = 1.8, d 9.2), 7.90-8.00 (4H, m), 8.51 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}_2 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O} \cdot 0.3\text{EtOAc}$ として

計算値 (%) : C, 54.75; H, 5.73; N, 8.75

実測値 (%) : C, 54.73; H, 5.68; N, 8.43.

実施例57

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-[2-(メチルスルホニル)エチル]-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

5 実施例55c)で得た5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-[2-(メチルチオ)エチル]-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(0.45 g)とメタンスルホン酸(0.10 mL)をジクロロメタン(7 mL)に溶解し、3-クロロ過安息香酸(70%; 0.19 g)のジクロロメタン溶液(3 mL)を0°Cで滴下し、室温で1時間かき混ぜた。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて1時間室温でかき混ぜた。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、有機層を分取した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラム(溶出液: 酢酸エチル→酢酸エチル/メタノール 20:1)で精製して題記化合物 210mg (収率45%)を無色粉末として得た。NMR (CDCl_3) δ 2.15-5.00 (21H, m), 6.22 (1H, d, J = 7.0), 7.14 (1H, dd, J = 7.4, 9.0), 7.33-7.36 (2H, m), 7.61 (1H, dd, J = 1.8, d 9.2), 7.90-8.00 (4H, m), 8.51 (1H, s).

ラム（溶出液；酢酸エチル→酢酸エチル／メタノール 20:1）で精製して題記化合物 0.16 g（収率34%）を無色粉末として得た。NMR (CDCl₃) δ 2.14-5.01 (21H, m), 6.23 (1H, d, J = 6.2), 7.14 (1H, dd, J = 7.0, 9.0), 7.31-7.37 (2H, m), 7.61 (1H, dd, J = 1.8, 8.6), 7.91-8.01 (4H, m), 8.51 (1H, s).

元素分析値 C₂₈H₃₁C1N₄O₅S₂·0.7H₂O·0.2EtOAc として

計算値（%）：C, 54.61； H, 5.41； N, 8.85

実測値（%）：C, 54.93； H, 5.58； N, 8.80.

実施例58

5-[4-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニル-5-クロロ-2-インドリル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例45b)で得た5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン (1.1 g) に濃塩酸(5 mL)を加えて溶かした。この溶液にエタノール (50 mL) を加え、減圧濃縮した。残留物に再びエタノールを加え、再度、減圧濃縮した。残留物にイソプロピルアルコールを加え、沈殿物をろ取した。固体をイソプロピルアルコール、ジエチルエーテルで順次洗浄し、減圧乾燥して5-(1-ピペラジニル)-2-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩を白色固体として得た。3-[(1-tert-ブトキシカルボニル-5-クロロ-2-インドリル)スルホニル]プロピオン酸 (1.0 g) をアセトニトリル (50 mL) に懸濁し、HOBT · H₂O (0.66 g)、WSC (0.75 g) を順次加え、室温下20分かき混ぜた。この反応液に、先に得た5-(1-ピペラジニル)-2-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩、DBU (936 mL) およびトリエチルアミン (1.1 mL) のアセトニトリル (20 mL) 溶液を加えて、室温で2時間かき混ぜた。アセトニトリルを減圧留去した後、残留物にクロロホルム (100 mL) と水 (100 mL) を加えた。有機層を分取し、飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム（溶出液；酢酸エチル/エタノール 3 : 1）で精製し、酢酸エチル/エタノールから再結晶して題記化合物 0.67 g (収率35%) を白色結晶として得た。NMR (CDCl₃) δ

1.75 (9H, s), 2.98-3.13 (8H, m), 3.73 (4H, br s), 4.02 (2H, t, J = 5.7), 4.11 (2H, t, J = 7.7), 6.32 (1H, d, J = 6.6), 7.21-7.26 (1H, m), 7.37-7.41 (4H, m), 7.45 (1H, dd, J = 9.0, 2.1), 7.52 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 2.1), 7.99 (1H, d, J = 9.0). LC/MS 616 (MH⁺),

5 元素分析値 C₂₉H₃₄C1N₅O₆S · 1.5H₂Oとして

計算値 (%) : C, 54.16; H, 5.80; N, 10.89

実測値 (%) : C, 54.02; H, 5.63; N, 10.68.

実施例59

10 5-[4-[3-[(5-クロロ-2-インドリル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・塩酸塩

実施例 5 8 で得た5-[4-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニル-5-クロロ-2-インドリル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(0.5 g)から実施例4と同様にして題記化合物 0.39 g (収率 86%) を白色固体として得た。NMR (DMSO-d₆) δ 2.83 (2H, t, J = 6.6), 3.00 (4H, t, J = 5.4), 3.13 (2H, br s), 3.62 (2H, br s), 3.70 (4H, t, J = 7.1), 3.79 (2H, t, J = 6.6), 5.74 (1H, d, J = 0.9), 6.95 (1H, d, J = 7.8), 7.17 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 8.7), 7.53 (1H, d, J = 9.0), 7.60 (1H, d, J = 9.0), 7.80 (1H, s), 7.87 (1H, dd, J = 8.7, 7.8) 7.99 (1H, s). LC/MS 516 (MH⁺),

20 元素分析値 C₂₄H₂₆C1N₅O₄S · HCl · 2H₂Oとして

計算値 (%) : C, 48.98; H, 5.31; N, 11.90

実測値 (%) : C, 48.87; H, 5.32; N, 11.45.

実施例60

25 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-カルバモイル-1-ピペラジニル]-2-エトキシカルボニルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

60a) 5-[3-(カルバモイル)-1-ピペラジニル]-2-エトキシカルボニルイミダゾ

[1, 2-a]ピリジン

2-ピペラジンカルボキサミド(17.3 g)と2-エトキシカルボニル-5-クロロイミ

ダゾ[1, 2-a]ピリジン(10.0 g)のアセトニトリル(100 mL)溶液を120°Cで15時間かき混ぜた。反応混合物をクロロホルムと水に希釈し、析出物をろ取、水で洗浄して題記化合物 4.87 g (収率35%)を白色粉末として得た。NMR (DMSO-d₆) δ 1.33 (3H, t, J = 7.2), 2.79-3.10 (6H, m), 3.42-3.53 (2H, m), 4.31 (2H, q, J = 7.2), 6.51-6.54 (1H, m), 7.31-7.36 (3H, m), 7.50 (1H, s), 8.71 (1H, s).

60b) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-カルバモイル-1-ピペラジニル]-2-エトキシカルボニルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例60a)で得られた3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパン酸(0.45 g)とWSC(0.43 g)およびHOBt(0.35 g)のDMF(30 mL)溶液へ実施例60a)で得た5-[3-(カルバモイル)-1-ピペラジニル]-2-エトキシカルボニルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(0.48 g)を加えて室温で3日間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮後、炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルとTHFで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラム(溶出液: THF)で精製し、酢酸エチルから結晶化して題記化合物 0.40 g (収率45%)を白色粉末として得た。NMR (CDCl₃) δ 1.46 (3H, t, J = 7.2), 2.65 (1H, dd, J = 4.0, 12.0), 2.82-3.08 (2H, m), 3.32-3.53 (3H, m), 3.76-3.93 (2H, m), 4.13-4.19 (2H, m), 4.36 (1H, d, J = 12.0), 4.48 (2H, q, J = 6.0), 5.44 (1H, s), 5.93 (1H, s), 6.32 (1H, d, J = 6.6), 6.82 (1H, s), 7.19-7.25 (1H, m), 7.48 (1H, d, J = 9.0), 7.61 (1H, dd, J = 1.8, 8.7), 7.90-7.99 (4H, m), 8.49 (1H, s), 9.02 (1H, s).

元素分析値 C₂₈H₂₈ClN₅O₆S·0.5H₂O·0.3EtOAcとして

計算値(%) : C, 55.36; H, 5.00; N, 11.05

実測値(%) : C, 55.42; H, 4.86; N, 10.87.

25 実施例61

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・塩酸塩

61a) 5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

窒素雰囲気下、室温で12時間激しくかき混ぜた塩化セリウム (5.72 g) のTHF (30 mL) 懸濁液に1MメチルマグネシウムプロミドのTHF溶液 (22 mL) を0 °Cで滴下し、同温度で2.5時間かき混ぜた。この懸濁液へ実施例44b) で得られた5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-(エトキシカルボニルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.6 g) のTHF溶液 (100 mL) を加え、0 °Cで2時間かき混ぜた。反応混合物を氷冷した5%酢酸水溶液に注ぎ、酢酸エチル (50 mL x 3) で抽出した。抽出液を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム (溶出液: 酢酸エチル→酢酸エチル/エタノール 2:1) で精製した。得られた粗生成物を再度、塩化セリウム (6.64 g) および1MメチルマグネシウムプロミドのTHF溶液 (44 mL) を用いて同様に反応させた。同様に後処理、精製して題記化合物 0.22 g (収率14%) を淡黄色固体として得た。NMR (CDCl_3) δ 1.26 (6H, s), 1.51 (9H, s), 2.92 (2H, s), 3.08 (4H, t, J = 5.0), 3.69 (4H, br s), 6.30 (1H, dd, J = 7.4, 0.9), 7.15-7.23 (2H, m), 7.31-7.34 (2H, m). LC/MS 375 (MH^+) 61b) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン・塩酸塩 実施例61a) で得られた5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (0.22 g) から実施例44b) と同様にして題記化合物 0.14 g (収率50%) を白色固体として得た。NMR (DMSO-d_6) δ 1.20 (6H, s), 2.82 (2H, t, J = 7.3), 2.94 (2H, s), 3.01 (2H, br s), 3.12 (2H, br s), 3.64-3.68 (6H, m), 6.95 (1H, d, J = 7.6), 7.63 (1H, d, J = 8.8), 7.74 (1H, dd, J = 8.4, 2.2), 7.88 (1H, dd, J = 8.8, 7.6), 7.96 (1H, s), 8.02 (1H, dd, J = 8.4, 1.4), 8.21 (1H, d, J = 8.4), 8.28-8.32 (2H, m), 8.69 (1H, s). LC/MS 555 (MH^+), 元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ として計算値 (%) : C, 53.59; H, 5.78; N, 8.93 実測値 (%) : C, 53.72; H, 5.80; N, 8.72.

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-(1H-テトラゾール-5-イル)メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン・トリフルオロ酢酸塩

62a) 5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-シアノメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

塩化シアヌル酸 (0.50 g) を実施例53a)で得た 5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-(カルバモイル)メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン (1.95 g) のジメチルホルムアミド溶液 (6 mL) に加え、室温下1時間かき混ぜた。さらに塩化シアヌル酸 (0.5 g) を反応液に加え、室温で12時間かき混ぜた。氷冷下、反応液に飽和炭酸水素水溶液 (50 mL) および酢酸エチル (50 mL) を加えた。有機層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム (溶出液；酢酸エチル) で精製し、題記化合物 0.47 g (収率25 %) を黄色油状物として得た。NMR (CDCl_3) δ 1.51 (9H, s), 3.08 (4H, t, J = 4.7), 3.69 (4H, br s), 3.96 (2H, s), 6.35 (1H, dd, J = 6.9, 1.4), 7.20-7.37 (2H, m), 7.59 (1H, s). LC/MS 342 (MH^+).

62b) 5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-(1H-テトラゾール-5-イル)メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

アジ化トリメチルスズ (0.43 g) を実施例62a)で得られた5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-シアノメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン (0.47 g) のトルエン溶液に加え、アルゴン雰囲気下12時間還流した。トルエンを減圧留去した後、残留物をメタノールに溶かし、再度、減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加え、沈殿物をろ取して題記化合物 0.68 g (定量的) を淡褐色固体として得た。NMR (CDCl_3) δ 1.49 (9H, s), 3.06 (4H, br s), 3.66 (4H, br s), 4.50 (2H, s), 6.37 (1H, d, J = 2.6), 7.21-7.27 (1H, m), 7.38 (1H, d, J = 8.8), 7.51 (1H, s). LC/MS 385 (MH^+)

62c) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-(1H-テトラゾール-5-イル)メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン・トリフルオロ酢酸塩

実施例62b)で得られた5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニ

]-2-(1H-テトラゾール-5-イル)メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(0.68 g)の酢酸エチル(5 mL)溶液へ4 N 塩化水素酢酸エチル溶液(30 mL)を加え、室温で2時間かき混ぜた。沈殿物をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧乾燥して5-(1-ピペラジニル)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩を白色固体として得た。得られた5-(1-ピペラジニル)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩をアセトニトリル(5 mL)に懸濁し、DBU(126 mL)、N-トリメチルシリルアセトアミド(0.18 g)を順次加え、室温で1時間かき混ぜた。この溶液を実施例60a)で得られた3-[⁶-(クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパン酸(0.53 g)とWSC(0.51 g)およびHOBr(0.41 g)のDMF(30 mL)溶液へ加え、室温で3時間かき混ぜた。アセトニトリルを減圧留去した後、残留物にクロロホルム(30 mL)と水(30 mL)を加えた。水層に1N 塩酸を加えてpH3に調節した。有機層を分取し、飽和食塩水(30 mL)で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物を分取HPLCで精製し、溶媒を減圧留去して題記化合物 86 mg(収率45%)を白色固体として得た。

NMR(DMSO-d₆) δ 2.82(2H, t, J = 2.5), 2.86(2H, bs), 3.12(2H, br s), 3.36-3.68(6H, m), 4.62(2H, s), 6.86(1H, d, J = 7.4), 7.56(1H, d, J = 9.2), 7.73-7.79(2H, m), 8.00(1H, dd, J = 8.5, 1.9), 8.12-8.32(4H, m), 8.68(1H, s). LC/MS 565 (MH⁺),

元素分析値 C₂₆H₂₅ClN₈O₃S・CF₃COOH・H₂Oとして

計算値(%) : C, 48.24; H, 4.05; N, 16.07

実測値(%) : C, 48.09; H, 4.16, N, 15.80.

実施例63

5-[4-[3-[⁶-(プロモ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

3-[⁶-(プロモ-2-ナフチル)スルホニル]プロパン酸(0.17 g)とWSC(0.14 g)およびHOBr(0.12 g)のアセトニトリル(20 mL)溶液へ実施例1b)で得た5-[4-[3-[⁶-(クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・塩酸塩(0.14 g)、DBU(0.15 g)、およびトリエチルアミン(0.15 g)のア

セトニトリル溶液(10 mL)を加えて、室温で15時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮後、炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルとTHFで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。得られた残留物を酢酸エチル-メタノールから結晶化して題記化合物 92 mg (収率35%)を白色粉末として得た。NMR (CDCl₃) δ 2.96 (2H, t, J = 7.8), 3.05-3.13 (4H, m), 3.59 (2H, t, J = 7.8), 3.62-3.80 (4H, m), 6.28 (1H, dd, J = 0.9, 7.2), 7.19 (1H, dd, J = 7.2, 9.0), 7.44 (1H, d, J = 9.0), 7.54 (1H, t, J = 0.9), 7.66 (1H, d, J = 1.2), 7.73 (1H, dd, J = 8.7, 1.8), 7.84-7.97 (3H, m), 8.13 (1H, d, J = 1.8), 8.48 (1H, d, J = 0.6).

元素分析値 C₂₄H₂₃BrN₄O₃S·0.8H₂Oとして

計算値(%) : C, 53.20; H, 4.58; N, 10.34

実測値(%) : C, 53.24; H, 4.37; N, 10.00.

実施例64

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-(2-ヒドロキシプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

64a) 5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-(2-オキソプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

窒素雰囲気下、室温で12時間激しくかき混ぜた塩化セリウム (5.72 g) のTHF (30 mL) 懸濁液へ実施例51a)で得た 5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-(ジメチルカルバモイル)メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (3.0 g) を加え、1時間かき混ぜた。この混合物に1MメチルマグネシウムプロミドのTHF溶液 (124 mL) を0℃で滴下し、同温度で1時間かき混ぜた。反応混合物を氷冷した5%酢酸水溶液に注ぎ込み、酢酸エチル (50 mL x 3) で抽出した。抽出液を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。

残留物をシリカゲルカラム (溶出液: 酢酸エチル→酢酸エチル/エタノール 2:1) で精製し、題記化合物 1.9 g (収率69%)を黄色油状物として得た。NMR (CDCl₃)

δ 1.50 (9H, s), 2.29 (3H, s), 3.07 (4H, br s), 3.67 (4H, br s), 3.94 (2H, s), 6.29 (1H, dd, J = 7.2, 0.9), 7.18 (1H, dd, J = 9.0, 7.2), 7.35 (1H,

d, J = 9.0), 7.48 (1H, s). LC/MS 359 (MH⁺)

64b) 5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-(2-ヒドロキシプロピル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

水素化ホウ素ナトリウム (0.35 g) を氷冷下、実施例64a) で得られた5-[4-(tert-

5 ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-(2-オキソプロピル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン (1.1 g) のエタノール (20 mL) 溶液へ加え、室温で1時間かき混ぜた。

反応液へ水 (5 mL) を加え、エタノールを減圧留去した。残留物に酢酸エチル (50 mL) と水 (50 mL) を加えて、よくかき混ぜた。有機層を分取し、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留

10 物をシリカゲルカラム (溶出液；酢酸エチル/エタノール 5 : 1) で精製し、題記化合物 0.88 g (収率79 %) を黄色油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ 1.30 (3H,

d, J = 6.2), 1.51 (9H, s), 2.79 (1H, dd, J = 14.6, 8.4), 2.97 (1H, dd, J = 14.6, 3.4), 3.05-3.10 (4H, m), 3.67-3.78 (4H, m), 4.14-4.24 (1H, m), 6.29 (1H, d, J = 7.0), 7.18 (1H, dd, J = 8.8, 7.0), 7.28-7.35 (2H, m). LC/MS

15 361 (MH⁺)

64c) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-(2-ヒドロキシプロピル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例64b) で得られた5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル

] -2-(2-ヒドロキシプロピル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン (0.88 g) から実施例36b)

20 と同様にして題記化合物 0.72 g (収率73%) を白色結晶として得た。NMR (CDCl₃)

δ 1.30 (3H, d, J = 6.3), 2.80 (1H, dd, J = 14.7, 8.7), 2.94-2.99 (3H, m), 3.08 (4H, m), 3.60 (2H, t, J = 7.2), 3.73 (4H, br s), 4.17-4.23 (1H, m), 6.26 (1H, d, J = 7.2), 7.18 (1H, dd, J = 8.7, 7.2), 7.33-7.35 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J = 8.7, 2.0), 7.90-7.96 (4H, m), 8.49 (1H, s). LC/MS 541 (MH⁺),

25 元素分析値 C₂₇H₂₉ClN₄O₄S · 0.5H₂Oとして

計算値 (%) : C, 58.95; H, 5.50; N, 10.19

実測値 (%) : C, 59.25; H, 5.78; N, 9.83.

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-2,3,5,6-テトラヒドロ-7H-1,4-ジアゼピン-1-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン・塩酸塩

65a) 5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-2,3,5,6-テトラヒドロ-7H-1,4-ジアゼピン-1-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

5 5-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン(3.74 g)とホモピペラジン(24.6 g)を混合し、アルゴン雰囲気下、125°Cで18時間かき混ぜた。得られた固体へ水(200 mL)とクロロホルム(200 mL)を加え、有機層を分取し、飽和食塩水(200 mL)で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物をエタノール(100 mL)に溶かし、二炭酸ジ-tert-ブチル(5.36 g)を室温で滴下し、反応液を室温で1時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物に水(200 mL)を加え、酢酸エチル(200 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(200 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物を(溶出液；酢酸エチル/エタノール 10:1)で精製し、題記化合物 7.30 g (収率94%)を淡黄色粉末として得た。NMR (CDCl₃) δ 1.50 (9H, s), 1.97-2.14 (2H, m), 3.18-3.36 (4H, m), 3.57-3.76 (4H, m), 6.34 (1H, d, J = 7.2), 7.15 (1H, dd, J = 8.7, 7.2), 7.37 (1H, d, J = 8.7), 7.58-7.63 (2H, m).

65b) 5-(2,3,5,6-テトラヒドロ-7H-1,4-ジアゼピン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン・二塩酸塩

実施例65a)で得られた5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-2,3,5,6-テトラヒドロ-7H-1,4-ジアゼピン-1-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン(7.30 g)を濃塩酸(19.0 mL)に加え、室温で20分間かき混ぜた。反応液にエタノール(75 mL)を加え、減圧濃縮した。残留物へエタノール-エーテルを加え、生じた沈殿をろ取した。固体をエタノール(10 mL)とジエチルエーテル(10 mL)で洗浄後、減圧乾燥して題記化合物 5.48 g (収率82%)を白色粉体として得た。NMR (D₂O) δ 2.28-2.42 (2H, m), 3.49-3.60 (2H, m), 3.60-3.72 (4H, m), 3.76-3.87 (2H, m), 7.14 (1H, d, J = 7.5), 7.63 (1H, d, J = 8.7), 7.89-7.99 (3H, m).

65c) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-2,3,5,6-テトラヒドロ-7H-1,4-ジアゼピン-1-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン

実施例65b)で得られた5-(2,3,5,6-テトラヒドロ-7H-1,4-ジアゼピン-1-イル)

イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩(0.87 g)から実施例1c)と同様にして題記化合物 1.12 g (収率90%)を無色粉末として得た。NMR (CDCl_3) δ 1.58-1.83 (1H, m), 2.02-2.22 (2H, m), 2.89-3.03 (2H, m), 3.17-3.28 (3H, m), 3.37-3.44 (1H, m), 3.57-3.68 (2H, m), 3.68-3.85 (3H, m), 6.25-6.34 (1H, m), 7.12-7.18 (1H, m), 7.37-7.42 (1H, m), 7.51 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J = 8.7, 2.0), 7.63-7.65 (1H, m), 7.91-7.96 (4H, m), 8.47-8.48 (1H, m).

65d) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-7H-1, 4-ジアゼピン-1-イル] イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・塩酸塩

実施例65c)で得られた5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-7H-1, 4-ジアゼピン-1-イル] イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(1.22 g)から実施例1d)と同様にして題記化合物 1.16 g (収率89%)を白色粉末として得た。NMR (DMSO-d_6) δ 1.36-1.78 (1H, m), 1.83-2.12 (2H, m),

2.70-2.89 (3H, m), 3.12-3.32 (2H, m), 3.32-3.57 (2H, m), 3.57-3.78 (4H, m), 6.96-7.04 (1H, m), 7.59-7.75 (2H, m), 7.84-8.03 (3H, m), 8.16-8.29 (4H, m), 8.66 (1H, br). LC/MS 497 (M-HCl).

実施例66

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-7H-1, 4-ジアゼピン-1-イル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩

66a) 5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-7H-1, 4-ジアゼピン-1-イル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

2-メチル-5-クロロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(4.13 g)とホモピペラジン(24.80 g)を混合し、アルゴン雰囲気下、125°Cで42時間かき混ぜた。得られた固体へ水(200 mL)とクロロホルム(200 mL)を加え、有機層を分取し、飽和食塩水(200 mL)で洗浄

した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をエタノール(100 mL)に溶かし、二炭酸-ジ-tert-ブチル(5.41 g)を室温で滴下、室温で1時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物に水(200 mL)を加え、酢酸エチル(200 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(200 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム(溶

出液；酢酸エチル/エタノール 10:1)で精製し、題記化合物 6.97 g (収率85%) を淡黄色粉末として得た。NMR (CDCl_3) δ 1.51 (9H, s), 1.94-2.17 (2H, m), 2.48 (3H, s), 3.17-3.33 (4H, m), 3.57-3.76 (4H, m), 6.29 (1H, d, J = 7.0), 7.10 (1H, dd, J = 8.8, 7.0), 7.24-7.32 (2H, m).

5 66b) 5-(2,3,5,6-テトラヒドロ-7H-1,4-ジアゼピン-1-イル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン・二塩酸塩

実施例66a)で得られた5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-2,3,5,6-テトラヒドロ-7H-1,4-ジアゼピン-1-イル]-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(6.97 g)を濃塩酸(17.3 mL)に加え、室温で20分間かき混ぜた。反応液にエタノール(70 mL)を加え、減圧濃縮した。残留物にエタノール-エーテルを加え、生じた沈殿をろ取した。固体をエタノール(10 mL)とジエチルエーテル(10 mL)で洗浄後、減圧乾燥し題記化合物 4.99 g (収率78%)を白色粉体として得た。NMR (D_2O) δ 2.27-2.38 (2H, m), 2.56 (3H, s), 3.48-3.57 (2H, m), 3.57-3.78 (4H, m), 3.78-3.81 (2H, m), 7.09 (1H, d, J = 7.8), 7.52 (1H, d, J = 9.0), 7.71 (1H, s), 7.85 (1H, dd, J = 8.8, 7.8).

66c) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-2,3,5,6-テトラヒドロ-7H-1,4-ジアゼピン-1-イル]-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン
5-(2,3,5,6-テトラヒドロ-7H-1,4-ジアゼピン-1-イル)-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン・二塩酸塩(0.90 g)から実施例1c)と同様にして題記化合物 1.19 g (収率93%)を無色粉末として得た。NMR (CDCl_3) δ 0.49-0.83 (1H, m), 2.01-2.20 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.90-3.00 (2H, m), 3.14-3.22 (3H, m), 3.35-3.39 (1H, m), 3.53-3.65 (2H, m), 3.70-3.81 (3H, m), 6.20-6.28 (1H, m), 7.07-7.13 (1H, m), 7.24-7.30 (2H, m), 7.56 (1H, dd, J = 9.0, 7.2), 7.90-7.96 (4H, m), 8.47-8.48 (1H, m).

25 66d) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-2,3,5,6-テトラヒドロ-7H-1,4-ジアゼピン-1-イル]-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン・二塩酸塩

実施例66c)で得られた5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-2,3,5,6-テトラヒドロ-7H-1,4-ジアゼピン-1-イル]-2-メチルイミダゾ

[1, 2-a] ピリジン (1.21 g) から実施例1d) と同様にして題記化合物 1.12 g (収率 86%) を白色粉末として得た。NMR (DMSO-d₆) δ 1.23-1.69 (1H, m), 1.83-2.11 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.61-2.93 (3H, m), 3.12-3.31 (4H, m), 3.33-3.47 (1H, m), 3.47-3.82 (3H, m), 6.91-7.01 (1H, m), 7.52 (1H, d, J = 8.4), 7.67-7.88 (3H, m), 7.96-8.03 (1H, m), 8.16-8.29 (3H, m), 8.66 (1H, br). LC/MS 511 (M-HCl).

実施例67

7-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]

イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

67a) 2-アミノ-4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)ピリジン

2-アミノ-4-クロロピリジン (6.00 g) と1-Boc-ピペラジン (13.0 g) のエタノール (50 mL) 溶液を120°Cで7時間かき混ぜた。反応混合物をクロロホルムと炭酸カリウム水溶液で希釈し、有機層を分取した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄して題記化合物 10.8 g (収率83%) を白色粉末として得た。NMR (CDCl₃) δ 1.48 (9H, s), 3.23-3.28 (4H, m), 3.52-3.57 (4H, m), 4.25 (2H, br), 5.85 (1H, d, J = 3.3), 6.18 (1H, dd, J = 3.9, 9.3), 7.83 (1H, d, J = 9.2).

67b) 7-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例67a) で得た2-アミノ-4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)ピリジン (1.39 g) と40%クロロアセトアルデヒド水溶液 (1.18 g) および炭酸水素ナトリウム (0.42 g) のエタノール (20 mL) 溶液を3時間還流した。反応液を減圧濃縮後、炭酸カリウム水溶液で希釈し、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラム (溶出液: 酢酸エチル) で精製して題記化合物 1.26 g (収率83%) を褐色粉末として得た。NMR (CDCl₃) δ 1.49 (9H, s), 3.17 (4H, t, J = 5.2), 3.60 (4H, t, J = 5.2), 6.59 (1H, dd, J = 2.4, 7.6), 6.81 (1H, d, J = 2.6), 7.38 (1H, t, J = 0.6), 7.47 (1H, d, J = 1.0), 7.94 (1H, d, J = 7.8).

67c) 7-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例67b)で得た5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(0.70 g)を濃塩酸(3 mL)に溶解し、室温で5分間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮後、エタノールと共に沸して得られる残留物にDBU(0.70 g)とトリエチルアミン(0.70 g)を加えてDMF(5 mL)に溶解した。この溶液を3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパン酸(0.69 g)、HOt(0.53 g)およびWSC(0.67 g)のDMF(15 mL)へ加えて、室温で15時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮後、炭酸カリウム水溶液で希釈した。THFと酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラム(溶出液；酢酸エチル)およびシリカゲルカラム(溶出液；クロロホルム/メタノール 30:1→10:1)で精製し、酢酸エチルから再結晶して題記化合物 0.27 g(収率24%)を白色粉末として得た。NMR(CDCl_3) δ 2.91-2.96(2H, m), 3.13(2H, t, J = 5.1), 3.21(2H, t, J = 5.1), 3.56-3.61(2H, m), 3.65(2H, t, J = 5.1), 3.71(2H, t, J = 5.1), 6.55(1H, dd, J = 2.4, 7.5), 6.80(1H, d, J = 2.1), 7.38(1H, t, J = 0.6), 7.48(1H, d, J = 1.5), 7.57(1H, dd, J = 1.8, 8.7), 7.89-7.96(5H, m), 8.48(1H, d, J = 1.5).

元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値(%) : C, 59.24; H, 4.85; N, 11.51

実測値(%) : C, 59.00; H, 4.69; N, 11.32.

実施例68

7-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

68a) 7-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

プロモアセトン(0.10 mL)から実施例67b)と同様にして題記化合物 0.18 g(収率57%)を淡褐色粉末として得た。NMR(CDCl_3) δ 1.49(9H, s), 2.39(3H, d, J = 0.6), 3.15(4H, t, J = 5.2), 3.59(4H, t, J = 5.2), 6.51(1H, dd, J

= 2.4, 7.6), 6.72 (1H, d, J = 2.2), 7.12 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 1.0), 7.83 (1H, dd, J = 0.8, 7.6).

68b) 7-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例68a)で得た7-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(0.17 g)から実施例67c)と同様にして題記化合物 0.20 g (収率75%) を褐色粉末として得た。NMR (CDCl_3) δ 2.39 (3H, d, J = 0.9), 2.90-2.96 (2H, m), 3.11 (2H, t, J = 5.1), 3.19 (2H, t, J = 5.1), 3.56-3.61 (2H, m), 3.64 (2H, t, J = 5.1), 3.71 (2H, t, J = 5.1), 6.49 (1H, dd, J = 2.4, 7.8), 6.71 (1H, d, J = 1.8), 7.13 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J = 1.8, 8.7), 7.85 (1H, d, J = 7.5), 7.90-7.97 (4H, m), 8.49 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$ として

計算値 (%) : C, 60.41; H, 5.07; N, 11.27

実測値 (%) : C, 60.11; H, 4.97; N, 11.10.

15

実施例69

7-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-ヒドロキシメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

69a) 7-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-エトキシカルボニルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例67a)で得た2-アミノ-4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)ピリジン(1.67 g)とプロモピルビン酸エチル(1.76 mL)のエタノール溶液(30 mL)を5時間還流した。反応液を減圧濃縮後、炭酸カリウム水溶液で希釈し、クロロホルムで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラム(溶出液:酢酸エチル→酢酸エチル/メタノール 20:1)で精製して題記化合物 0.55 g (収率24%) を淡黄色粉末として得た。NMR (CDCl_3) δ 1.42 (3H, t, J = 7.2), 1.49 (9H, s), 3.19 (4H, t, J = 5.0), 3.60 (4H, t, J = 5.0), 4.43 (2H, q, J = 7.2), 6.67 (1H, dd, J = 2.6, 7.8), 6.79 (1H, d, J = 1.8), 7.92 (1H, d, J = 7.6), 7.98 (1H, s).

69b) 7-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-ヒドロキシメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例69a)で得た7-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-エトキシカルボニルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(0.55 g)を1N水酸化ナトリウム(4 mL)

5 およびエタノール(15 mL)に溶解し、室温で3時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮後、1N塩酸を加えてpH3とした後、酢酸エチルで洗浄した。水層へ食塩を加え、析出した沈殿をろ取した。得られた固体を1Mボラン-THF錯体のTHF溶液(5 mL)に少しずつ室温で加え、室温で1時間かき混ぜた。反応液を氷水中に注ぎ込み、10分間かき混ぜた。濃塩酸を加えてpH3にした後、0°Cで1時間かき混ぜた。反応液に炭酸

10 カリウム水溶液を加えてアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。褐色油状の残留物を濃塩酸(2 mL)およびエタノール(2 mL)に溶解し、室温で1時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮後

、エタノールと共に沸して得られる残留物にDBU(0.30 g)とトリエチルアミン(0.30 g)を加えてDMF(5 mL)に溶解した。この溶液を3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパン酸(0.32 g)、HOBT(0.23 g)およびWSC(0.29 g)のDMF(15 mL)溶液へ加え、室温で5時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮後、炭酸カリウム水溶液で希釈した。クロロホルムで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラム(溶出液；酢酸エチル→酢酸エチル/メタノール 20:1)で精製し、酢酸エチル-ジエチルエーテルから結晶化して題

20 記化合物 0.15 g (収率29%) を白色粉末として得た。NMR (CDCl_3) δ 2.50 (1H, br), 2.92 (2H, t, J = 7.6), 3.15 (2H, t, J = 5.1), 3.12 (2H, t, J = 5.1), 3.20 (2H, t, J = 5.1), 3.55-3.72 (6H, m), 4.78 (2H, s), 6.53 (1H, dd, J = 2.4, 7.8), 6.71 (1H, d, J = 2.2), 7.34 (1H, s), 7.57 (1H, dd, J = 1.8, 6.8), 7.88-7.97 (4H, m), 8.48 (1H, s).

25 元素分析値 $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot 0.1\text{EtOAc}$ として
計算値 (%) : C, 56.51; H, 5.19; N, 10.38
実測値 (%) : C, 56.78; H, 5.20; N, 10.12.

5-[4-[3-[(4-ブロモフェニル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-ヒドロキシメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン

実施例13c)で得た2-ヒドロキシメチル-5-(1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン・二塩酸塩(0.50 g)および3-[(4-ブロモフェニル)スルホニル]プロパン酸(WO09805635: 0.40 g)を用いて実施例1c)と同様の方法で題記化合物 0.44 g(収率 64%)を無色粉末として得た。NMR (CDCl₃) δ 2.93 (2H, t, J = 7.7), 3.10-3.17 (4H, m), 3.51 (2H, t, J = 7.7), 3.75-3.84 (4H, m), 4.90 (2H, s), 6.40 (1H, d, J = 7.4), 7.33 (1H, d, J = 7.4), 7.46 (1H, d, J = 8.8), 7.58 (1H, s), 7.72-7.83 (4H, m). LC/MS 507 (M).

元素分析値 C₂₁H₂₃BrN₄O₄Sとして

計算値(%) : C, 48.00; H, 4.80; N, 10.66

実測値(%) : C, 47.86; H, 4.60; N, 10.46.

実施例71

6-(4-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

71a) 4-(6-ニトロ-3-ピリジニル)-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチル

1-Boc-ピペラジン(2.79 g)と5-ブロモ-2-ニトロピリジン(1.02 g)をN-メチルピロリドン(15 mL)に溶解し、120°Cで3時間かき混ぜた。反応混合物を水で希釈し、析出物をろ取して題記化合物1.27 g(収率82%)を白色粉末として得た。NMR (CDCl₃) δ 1.49 (9H, s), 3.43-3.52 (4H, m), 3.62-3.67 (4H, m), 7.21 (1H, dd, J = 3.0, 9.0), 8.14 (1H, d, J = 3.0), 8.19 (1H, d, J = 9.2).

71b) 4-(6-アミノ-3-ピリジニル)-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチル

実施例71a)で得た4-(6-ニトロ-3-ピリジニル)-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチル(308 mg)をエタノール(20 mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(80 mg)を加えて室温常圧で接触水素還元を2時間行った。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮して題記化合物280 mg(定量的)を褐色油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ 1.48 (9H, s), 2.95 (4H, t, J = 4.5), 3.55-3.58 (4H, m), 6.51 (1H, dd, J = 0.9, 9.0), 7.19 (1H, dd, J = 3.0, 8.7), 7.73 (1H, d, J = 2.1).

71c) 4-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチル
 実施例71b)で得た4-(6-アミノ-3-ピリジニル)-1-ピペラジンカルボン酸tert-
 ブチル(240 mg)と40%クロロアセトアルデヒド水溶液(338 mg)をエタノール(20
 mL)に溶解し、15時間還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物を炭酸水素ナトリウ
 ム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥
 し、溶媒を減圧留去して題記化合物280 mg(定量的)を褐色油状物として得た。NMR
 (CDCl₃) δ 1.49 (9H, s), 3.00 (4H, t, J = 5.2), 3.58-3.68 (4H, m), 7.05 (1H,
 dd, J = 2.2, 9.8), 7.51-7.57 (4H, m).

71d) 6-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル]-1-ピペラジニ
 ル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン
 10

実施例71c)で得た4-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル-1-ピペラジンカルボン
 酸tert-ブチル(260 mg)を濃塩酸(2 mL)とエタノール(2 mL)に溶解し、室温で1時
 間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮後、エタノールと共に沸して水を除去した。得ら
 れた残留物にDBU(262 mg)とトリエチルアミン(261 mg)を加えてアセトニトリル(5
 mL)に溶解した。この溶液を3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパン酸
 (257 mg)、HOt(198 mg)およびWSC(247 mg)のアセトニトリル(25 mL)溶液に加え
 て室温で15時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮後、炭酸カリウム水溶液で希
 釈し、THFと酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒
 を減圧留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラム(溶出液；酢酸エチル)で精
 製して題記化合物130 mg(収率31%)を緑色粉末として得た。NMR (CDCl₃) δ
 15 2.91-2.97 (4H, m), 3.06 (2H, t, J = 5.1), 3.56-3.61 (2H, m), 3.66 (2H, t,
 J = 5.1), 3.72 (2H, t, J = 5.1), 7.01 (1H, dd, J = 2.1, 9.9), 7.51-7.60
 (5H, m), 7.89-7.97 (4H, m), 8.48 (1H, s).

20 実施例72

6-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル]-1-ピペラジニ
 ル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

72a) 2-メチル-6-(1-ピペラジニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例71b)で得た4-(6-アミノ-3-ピリジニル)-1-ピペラジンカルボン酸tert-

ブチル(0.99 g)とブロモアセトン(0.66 mL)をエタノール(25 mL)に溶解し、15時間還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物を炭酸カリウム水溶液で希釈し、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラム（溶出液；酢酸エチル→酢酸エチル／メタノール 10/1）で精製して題記化合物0.30 g(収率39%)を緑色粉末として得た。

NMR (CDCl₃) δ 2.42 (3H, d, J = 0.6), 2.99–3.09 (8H, m), 6.99 (1H, dd, J = 2.2, 9.2), 7.26 (1H, dd, J = 0.8, 6.2), 7.39 (1H, dd, J = 9.6, 0.6), 7.47 (1H, d, J = 2.2).

72b) 6-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパンイル]-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパン酸(414 mg)およびHOBt (319 mg)をアセトニトリル(20 mL)に溶解し、WSC(399 mg)を加えて室温で15分かき混ぜた。実施例72a)で得た2-メチル-6-(1-ピペラジニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(300 mg)およびトリエチルアミン(421 mg)のDMF溶液(5 mL)を加えて室温で15時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮後、炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラム（溶出液；酢酸エチル）で精製して題記化合物570 mg(収率83%)を緑色粉末として得た。NMR (CDCl₃) δ 2.42 (3H, d, J = 0.6), 2.91–2.96 (4H, m), 3.03 (2H, t, J = 4.8), 3.56–3.61 (2H, m), 3.64 (2H, t, J = 5.1), 3.72 (2H, t, J = 5.1), 6.95 (1H, dd, J = 2.1, 9.9), 7.41 (1H, d, J = 9.0), 7.46 (1H, d, J = 1.5), 7.58 (1H, dd, J = 2.1, 9.0), 7.89–7.96 (4H, m), 8.48 (1H, s).

実施例73

7-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパンイル]-1-ピペラジニル]-3-(エトキシメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジンおよび[7-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパンイル]-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル]メタノール

実施例67b)で得た4-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-イル)-1-ピペラジンカルボ

ン酸tert-ブチル(278 mg)をエタノール(5 mL)に溶解し、ホルマリン(0.2 mL)を加えて1時間還流した。ホルマリン(0.2 mL)を加えて2時間還流し、さらにホルマリン(0.2 mL)を加えて2時間還流した。反応液を減圧濃縮した後、炭酸カリウム水溶液で希釈し、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物を濃塩酸(2 mL)に溶解し、室温で5分間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮後、エタノールとの共沸により水を除去した。得られた残留物にDBU(280 mg)とトリエチルアミン(279 mg)を加えてDMF(5 mL)に溶解した。この溶液を3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパン酸(275 mg)、HOt(211 mg)およびWSC(275 mg)のアセトニトリル懸濁液(20 mL)に加えて室温で15時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮後、炭酸カリウム水溶液で希釈し、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラム(溶出液:酢酸エチル→酢酸エチル/メタノール 20/1)で精製して7-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル]-1-ピペラジニル]-3-(エトキシメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン43 mg(収率13%)を無色粉末として、また[7-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル]-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル]メタノール80 mg(収率25%)を無色粉末としてそれぞれ得た。

7-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル]-1-ピペラジニル]-3-(エトキシメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン: NMR (CDCl_3) δ 1.19 (3H, t, J = 6.9), 2.93 (2H, d, J = 7.9), 3.15 (2H, t, J = 5.0), 3.23 (2H, t, J = 5.0), 3.48 (2H, q, J = 6.9), 3.55-3.72 (6H, m), 4.75 (2H, s), 6.61 (1H, dd, J = 2.4, 7.4), 6.79 (1H, d, J = 2.6), 7.42 (1H, s), 7.67 (1H, dd, J = 1.8, 8.8), 7.93-7.97 (3H, m), 8.04 (1H, d, J = 7.6), 8.49 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%): C, 59.34; H, 5.46; N, 10.25

実測値 (%): C, 59.43; H, 5.27; N, 10.07

[7-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル]-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル]メタノール: NMR (CDCl_3) δ 2.93 (2H, d, J = 7.9), 3.17 (2H, t, J = 5.0), 3.23 (2H, t, J = 5.0), 3.55-3.68 (6H, m),

4.88 (2H, s), 6.63 (1H, dd, J = 2.4, 7.4), 6.75 (1H, d, J = 1.8), 7.33 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J = 1.8, 8.8), 7.89-7.98 (4H, m), 8.12 (1H, d, J = 7.4), 8.49 (1H, s).

元素分析値 C₂₅H₂₅ClN₄O₄Sとして

計算値 (%) : C, 58.53; H, 4.91; N, 10.92

実測値 (%) : C, 58.25; H, 4.95; N, 11.26

実施例74

7-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパンオイル]-1-ピペラジニ

ル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル

74a) 7-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル

実施例67a)で得た4-(2-アミノ-4-ピリジニル)-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチル(1.20 g)と2-クロロアセト酢酸エチル(3.0 mL)のエタノール溶液(30 mL)を15時間還流した。反応液を減圧濃縮後、炭酸カリウム水溶液で希釈し、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラム(溶出液；酢酸エチル)で精製し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンで洗浄して題記化合物0.59 g(収率35%)を淡褐色粉末として得た。NMR (CDCl₃) δ 1.42 (3H, t, J = 7.2), 1.49 (9H, s), 2.65 (3H, s), 3.28 (4H, t, J = 5.2), 3.61 (4H, t, J = 5.2), 4.39 (2H, q, J = 7.2), 6.68 (1H, dd, J = 2.6, 7.6), 6.77 (1H, d, J = 2.2), 9.06 (1H, d, J = 7.8).

74b) 7-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパンオイル]-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル

実施例74a)で得た7-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル(194 mg)を濃塩酸(1 mL)に溶解し、室温で5分間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮後、エタノールと共に沸して得られる残留物にDBU(152 mg)とトリエチルアミン(152 mg)を加えてアセトニトリル(5 mL)に溶解した。この溶液を3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパン酸(149 mg)、HOBT(115 mg)およびWSC(144 mg)のアセトニトリル懸濁液(15 mL)に

加えて室温で15時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮後、炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラム（溶出液；酢酸エチル→酢酸エチル／メタノール 10/1）で精製し、酢酸エチルから結晶化して題記化合物160 mg（収率68%）を無色粉末として得た。NMR (CDCl₃) δ 1.43 (3H, t, J = 6.9), 2.65 (3H, s), 2.91-2.96 (2H, m), 3.24 (2H, t, J = 5.1), 3.33 (2H, t, J = 5.1), 3.56-3.62 (2H, m), 3.67 (2H, t, J = 5.1), 3.73 (2H, t, J = 5.1), 4.40 (2H, q, J = 6.9), 6.66 (1H, dd, J = 3.0, 7.2), 6.76 (1H, d, J = 4.2), 7.58 (1H, dd, J = 1.8, 8.8), 7.90-7.97 (4H, m), 8.49 (1H, s), 9.08 (1H, d, J = 7.5).

元素分析値 C₂₈H₂₉ClN₄O₅Sとして

計算値（%）：C, 59.10； H, 5.14； N, 9.85

実測値（%）：C, 58.84； H, 5.06； N, 9.72

15 実施例75

7-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル]-1-ピペラジニル]-3-(エトキシメチル)-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

75a) 4-[3-(ヒドロキシメチル)-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-イル]-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチル

実施例74a)で得た7-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボン酸エチル(194 mg)をTHF (20 mL)に溶解し、水素化ホウ素リチウム(327 mg)を少しづつ加えて室温で2時間かき混ぜた。水を加えて10分かき混ぜた後、0°Cに冷却しながら1N 塩酸を加えて酸性にしてから1時間室温でかき混ぜた。炭酸カリウムを加えてアルカリ性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して題記化合物190 mg(定量的)を無色粉末として得た。NMR (CDCl₃) δ 1.49 (9H, s), 2.31 (3H, s), 3.17-3.21 (4H, m), 3.57-3.61 (4H, m), 3.70 (1H, br), 4.86 (2H, s), 6.58-6.62 (1H, m), 6.71 (1H, s), 8.01 (1H, d, J = 8.0).

75b) 7-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル]-1-ピペラジニ

ル]-3-(エトキシメチル)-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例75a)で得た4-[3-(ヒドロキシメチル)-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-イル]-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチル(290 mg)を濃塩酸(1 mL)に溶解し、室温で5分間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮後、残留物をエタノールと共に沸して水を除去した。得られた残留物にDBU(255 mg)とトリエチルアミン(254 mg)を加えてアセトニトリル(5 mL)に溶解した。この溶液を3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパン酸(250 mg)、HOBt (192 mg)およびWSC(241 mg)のアセトニトリル懸濁液(15 mL)に加えて室温で15時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮後、炭酸カリウム水溶液で希釈し、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラム(溶出液:酢酸エチル)で精製して題記化合物190 mg(収率41%)を淡褐色粉末として得た。

NMR (CDCl₃) δ 1.19 (3H, t, J = 6.9), 2.40 (3H, s), 2.92 (2H, t, J = 7.2), 3.24 (2H, t, J = 7.2), 3.13 (2H, t, J = 5.1), 3.21 (2H, t, J = 5.1), 3.49 (2H, q, J = 6.9), 3.56-3.72 (6H, m), 4.71 (2H, s), 6.54 (1H, dd, J = 2.7, 7.5), 6.70 (1H, d, J = 2.1), 7.57 (1H, dd, J = 1.8, 9.0), 7.89-7.96 (5H, m), 8.47 (1H, s).

元素分析値 C₂₈H₃₁C1N₄O₄S·0.5H₂Oとして

計算値(%) : C, 59.62; H, 5.72; N, 9.93

実測値(%) : C, 59.69; H, 5.76; N, 9.67

20

実施例76

1-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル]-4-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル]-2-ピペラジンカルボキサミド

76a) 5-[3-カルバモイル-4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボン酸エチル

実施例60a)で得た5-(3-カルバモイル-1-ピペラジニル)-2-エトキシカルボニルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(4.00 g)をエタノール(150 mL)に溶解し、炭酸ジtert-ブチル(2.75 g)を滴下して室温で24時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮後、残留

物に水と酢酸エチルを加え、析出物をろ取して題記化合物 4.50 g (収率86%)を無色粉末として得た。NMR (CDCl_3) δ 1.46 (3H, t, J = 6.9), 1.54 (9H, s), 2.60-2.66 (1H, m), 2.94-3.02 (1H, m), 3.15-3.38 (2H, m), 4.26-4.30 (2H, m), 4.41-4.54 (2H, m), 4.82-4.98 (1H, m), 6.31 (1H, d, J = 7.5), 6.51-6.98 (1.5H, m), 7.20 (1H, dd, J = 9.0, 7.5), 7.44 (1H, d, J = 8.4), 7.75 (0.5H, br), 8.82-9.02 (1H, m).

76b) 2-カルバモイル-4-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルおよび4-(2-アセチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル)-2-(カルバモイル)ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

実施例76a)で得た5-[3-カルバモイル-4-(*tert*-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-カルボン酸エチル(2.00 g)をTHF (200 mL)に溶解し、1MメチルマグネシウムブロミドのTHF溶液(48 mL)を滴下した。反応混合物を室温で3時間かき混ぜた後、飽和塩化アンモニウム水溶液(100 mL)を滴下した。

反応混合物を室温で10分間かき混ぜた後、ろ過して不溶物を除去した。ろ液に酢酸エチルを加えて有機層を分取し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム(溶出液；クロロホルム/メタノール 20/1→15/1)で精製して2-カルバモイル-4-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル0.65 g(収率34%)を黄色粉末として、また4-(2-アセチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル)-2-(カルバモイル)ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル0.68 g(収率37%)を黄色固体として得た。

2-カルバモイル-4-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル: NMR (CDCl_3) δ 1.53 (9H, s), 1.71 (3H, s), 1.80-4.35 (8H, m), 4.82-4.95 (1H, m), 6.23-6.33 (2H, m), 7.11-7.21 (1H, m), 7.36-7.45 (1H, m), 8.12-8.35 (1H, m).

4-(2-アセチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル)-2-(カルバモイル)ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル: NMR (CDCl_3) δ 1.54 (9H, s), 1.70-4.40 (10H, m), 4.82-4.95 (1H, m), 6.30-6.46 (2H, m), 7.20-7.53 (2H, m), 8.70-9.00 (1H,

m).

76c) 1-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル]-4-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル]-2-ピペラジンカルボキサミド

実施例76b)で得た2-(カルバモイル)-4-[2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル(0.64 g)から実施例37d)と同様にして題記化合物 0.11 g(収率12%)を無色粉末として得た。NMR (CDCl_3) δ 1.72 (6H, s), 1.80-4.43 (12H, m), 5.41-6.89 (3H, m), 7.14-7.21 (1H, m), 7.38 (1H, d, J = 9.3), 7.62 (1H, dd, J = 2.1, 9.0), 7.91-8.13 (4H, m), 8.32 (1H, s), 8.50 (1H, s).

実施例77

1-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル]-4-[2-(1-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル]-2-ピペラジンカルボキサミド

77a) 2-(カルバモイル)-4-[2-(1-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

実施例76b)で得た4-(2-アセチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル)-2-(カルバモイル)ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル(0.65 g)をメタノール(10 mL)およびTHF(5 mL)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(80 mg)を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮後、残留物を炭酸カリウム水溶液で希釈し、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して題記化合物 0.55 g(収率84%)を黄色固体として得た。NMR (CDCl_3) δ 1.53 (9H, s), 1.65-1.69 (3H, d, J = 6.6), 2.54-2.62 (1H, m), 2.90-3.02 (1H, m), 3.19-3.48 (3H, m), 4.25-4.31 (2H, m), 4.87 (1H, br), 5.10 (1H, q, J = 6.6), 6.24 (1H, d, J = 6.8), 6.43 (1H, br), 7.13 (1H, dd, J = 8.8, 7.2), 7.34 (1H, d, J = 9.2), 8.20 (1H, br).

77b) 1-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル]-4-(2-(1-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル)-2-ピペラジンカルボキサミド

実施例77a)で得た2-(カルバモイル)-4-[2-(1-ヒドロキシエチル)イミダゾ

[1, 2-a] ピリジン-5-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル(0.54 g)から実施例37d)と同様にして題記化合物0.11 g(収率14%)を無色粉末として得た。NMR (CDCl₃) δ 1.69 (3H, d, J = 6.6), 2.55-5.16 (12H, m), 5.43 (1H, m), 5.78 (1H, br), 6.26 (1H, d, J = 7.2), 6.82 (1H, br), 7.16 (1H, dd, J = 7.5, 8.7), 7.38 (1H, d, J = 9.0), 7.62 (1H, dd, J = 8.7, 2.0), 7.91-8.15 (4H, m), 8.36 (1H, s), 8.50 (1H, s).

元素分析値 C₂₇H₂₈ClN₅O₅S・0.5H₂Oとして

計算値(%) : C, 55.14; H, 5.14; N, 11.91

実測値(%) : C, 55.21; H, 5.47; N, 11.81

10

実施例78

1-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパンオイル]-4-[2-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル]-2-ピペラジンカルボキサミド

78a) 2-(カルバモイル)-4-[2-(2-エトキシ-2-オキソエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピ

リジン-5-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

実施例44a)で得た5-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-酢酸エチルエステル(3.1 g)と2-ピペラジンカルボキサミド(5.41 g)から実施例44b)と同様にして題記化合物2.20 g(収率37%)を淡黄色粉末として得た。NMR (CDCl₃) δ 1.22-1.32 (3H, m), 1.53 (9H, s), 2.58-2.66 (1H, m), 2.90-3.01 (1H, m), 3.22-3.40 (2H, m), 3.89 (2H, s), 4.14-4.30 (4H, m), 4.87 (1H, br), 5.79-5.86 (1H, br), 6.19 (1H, br), 6.25 (1H, dd, J = 1.5, 7.2), 7.13 (1H, dd, J = 8.8, 7.0), 7.35 (1H, d, J = 8.8), 8.26 (1H, br).

78b) 2-(カルバモイル)-4-[2-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

実施例78a)で得た2-(カルバモイル)-4-[2-(2-エトキシ-2-オキソエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル(0.72g)から実施例73a)と同様にして題記化合物0.67 g(定量的)を無色粉末として得た。

NMR (CDCl₃) δ 1.53 (9H, s), 2.54-2.62 (1H, m), 2.91-3.08 (3H, m), 3.21-3.30 (2H, m), 3.71-3.78 (1H, m), 4.02 (2H, t, J = 5.8), 4.26-4.32 (2H, m), 4.87

(1H, br), 6.04-6.35 (3H, m), 7.13 (1H, dd, J = 8.8, 7.2), 7.31 (1H, d, J = 8.8), 8.17 (1H, br m).

78c) 1-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル]-4-[2-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル]-2-ピペラジンカルボキサミド

実施例778b)で得た2-(カルバモイル)-4-[2-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル(0.64 g)から実施例37d)と同様にして題記化合物0.16 g(収率17%)を無色粉末として得た。NMR (CDCl₃) δ 2.56 (1H, dd, J = 4.5, 12.0), 2.64-4.21 (13H, m), 4.41 (1H, d, J = 12.0), 5.42 (1H, m), 5.68 (1H, br), 6.25 (1H, d, J = 6.3), 6.84 (1H, br), 7.14 (1H, dd, J = 7.5, 8.7), 7.34 (1H, d, J = 8.7), 7.61 (1H, dd, J = 8.7, 2.1), 7.90-8.00 (4H, m), 8.22 (1H, s), 8.48 (1H, s).

元素分析値 C₂₇H₂₈C1N₅O₅S·0.5H₂Oとして

計算値(%) : C, 56.00; H, 5.05; N, 12.09

実測値(%) : C, 55.92; H, 5.35; N, 12.01

15

実施例79

5-[4-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル]-1-ピペラジニル]-2-[(メチルチオ)メチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例13b)で得た5-[4-(*tert*-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-ヒドロキシメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(1.70 g)から実施例55a)および実施例

55b)と同様の反応を順次行い、題記化合物0.63 g(収率24%)を淡黄色非晶形粉末として得た。NMR(300, CDCl₃) δ 2.18 (3H, s), 2.96 (2H, t, J = 7.8), 3.04-3.12 (4H, m), 3.61 (1H, t, J = 8.1), 3.74-3.83 (4H, m), 3.88 (2H, s), 6.26 (1H, d, J = 7.2), 7.18 (1H, dd, J = 7.2, 9.0), 7.37 (1H, d, J = 8.7), 7.47 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J = 9.0, 2.1), 7.95-7.98 (4H, m), 8.50 (1H, s).

元素分析値 C₂₆H₂₇C1N₄O₃S₂·0.5H₂O·0.2AcOEtとして

計算値(%) : C, 56.50; H, 5.24; N, 9.83

実測値(%) : C, 56.72; H, 5.38; N, 9.58

実施例80

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル]-1-ピペラジニル]-2-[(メチルスルフィニル)メチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例79で得た5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイ

ル]-1-ピペラジニル]-2-[(メチルチオ)メチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(540 mg)から実施例56と同様にして題記化合物 200 mg(収率36%)を無色粉末として得た。NMR (CDCl₃) δ 2.62 (3H, s), 2.94 (2H, t, J = 7.8), 3.04-3.12 (4H, m), 3.60 (1H, dd, J = 6.3, 7.8), 3.72-4.25 (6H, m), 6.29 (1H, dd, J = 0.9, 7.2), 7.21 (1H, dd, J = 7.2, 9.0), 7.37 (1H, d, J = 8.7), 7.58-7.63 (2H, m), 7.90-7.97 (4H, m), 8.48 (1H, d, J = 1.2).

元素分析値 C₂₆H₂₇ClN₄O₄S₂·H₂O·0.5AcOEtとして

計算値(%) : C, 54.14; H, 5.35; N, 9.02

実測値(%) : C, 54.23; H, 5.35; N, 8.84

実施例81

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル]-1-ピペラジニル]-2-[(メチルスルホニル)メチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例79で得た5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイ

ル]-1-ピペラジニル]-2-[(メチルチオ)メチル]イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(540 mg)から実施例57と同様にして題記化合物 310 mg(収率54%)を無色粉末として得た。NMR (CDCl₃) δ 2.95 (2H, t, J = 7.5), 3.00 (3H, s), 3.04-3.12 (4H, m), 3.60 (1H, t, J = 7.8), 3.73-3.80 (4H, m), 4.46 (2H, s), 6.32 (1H, dd, J = 0.9, 7.2), 7.24 (1H, dd, J = 7.2, 9.0), 7.37 (1H, d, J = 9.0), 7.60 (1H, dd, J = 1.8, 8.7), 7.69 (1H, s), 7.90-7.97 (4H, m), 8.48-8.56 (1H, m).

元素分析値 C₂₆H₂₇ClN₄O₅S₂として

計算値(%) : C, 54.30; H, 4.73; N, 9.74

実測値(%) : C, 54.23; H, 4.44; N, 9.48

実施例82

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-3-メトキシメチル-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

82a) 3-メトキシメチル-2-メチル-5-(1-ピペラジニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン
・二塩酸塩

5 実施例84a)で得られた5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-3-ヒドロキシメチル-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(3.47 g)を濃塩酸(8.2 mL)に加え、室温で20分間かき混ぜた。反応液にエタノール(50 mL)を加え混合物を減圧濃縮後、残留物をメタノール-ジエチルエーテルで希釈し生じた沈殿をろ取した。固体をジエチルエーテル(10 mL)で洗浄後、減圧下で乾燥し題記化合物 2.50 g(収率75%)を白色結晶として得た。NMR (D_2O) δ 2.59 (3H, d, J = 2.6), 3.19-3.44 (2H, m), 3.44-3.74 (6H, m), 3.46 (3H, s), 5.07-5.17 (2H, m), 7.37 (1H, d, J = 7.6), 7.70 (1H, d, J = 8.8), 7.93 (1H, dd, J = 8.8, 7.6).

82b) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-3-メトキシメチル-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

15 実施例82a)で得られた3-メトキシメチル-2-メチル-5-(1-ピペラジニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩(450 mg)から、実施例1c)と同様にして題記化合物 390 mg (収率64%)を得た。NMR ($CDCl_3$) δ 2.49 (3H, s), 2.69-2.84 (2H, m), 2.84-3.13 (3H, m), 3.18-3.41 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.41-3.68 (3H, m), 3.78-3.95 (1H, m), 3.39-4.64 (1H, m), 4.87 (1H, d, J = 12.4), 5.06 (1H, d, J = 12.4), 6.41 (1H, dd, J = 7.0, 1.2), 7.13 (1H, dd, J = 8.8, 7.0), 7.38 (1H, dd, J = 8.8, 1.2), 7.58-7.63 (1H, m), 7.92-7.98 (4H, m), 8.50 (1H, s).

実施例83

25 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-3-ヒドロキシメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

83a) 5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-3-ヒドロキシメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例1a)で得られた5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]イミ

ダゾ[1, 2-a]ピリジン(5.00 g)のエタノール(20 mL)溶液に室温で37%ホルムアルデヒド水溶液(50.5 mL)を加え、85°Cで16時間加温した。溶媒を減圧留去し残留物に水(20 mL)を加え、8N水酸化ナトリウム水溶液でpH11に調節した後、クロロホルム(60 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(40 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム(溶出液；酢酸エチル/エタノール 10:1)で精製し、題記化合物 3.28 g(収率60%)を白色固体として得た。NMR (CDCl₃) δ 1.50 (9H, s), 2.85-2.97 (2H, m), 3.12-3.38 (4H, m), 3.68 (1H, br), 4.12-4.34 (2H, m), 4.87 (2H, s), 6.57 (1H, dd, J = 7.2, 1.2), 7.20 (1H, dd, J = 8.8, 1.2), 7.50 (1H, d, J = 8.8), 7.56 (1H, s).

10 83b) 3-ヒドロキシメチル-5-(1-ピペラジニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩

実施例83a)で得られた5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-3-ヒドロキシメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(2.30 g)を濃塩酸(5.7 mL)に加え、室温で20分間かき混ぜた。反応液にエタノール(50 mL)と2-プロパノール(50 mL)を加え、析出した結晶をろ取した。結晶を2-プロパノール(10 mL)とジエチルエーテル(10 mL)で洗浄後、減圧下で乾燥し題記化合物 1.69 g(収率80%)を白色結晶として得た。NMR (D₂O) δ 3.24-3.47 (2H, m), 3.47-3.74 (6H, m), 5.23 (2H, s), 7.34-7.40 (1H, m), 7.74-7.80 (1H, m), 7.88-7.97 (2H, m).

20 83c) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-3-ヒドロキシメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例83b)で得られた3-ヒドロキシメチル-5-(1-ピペラジニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン・二塩酸塩(916 mg)から実施例1c)と同様にして題記化合物 923 mg(収率72%)を得た。NMR (CDCl₃) δ 2.76-3.13 (5H, m), 3.22-3.46 (2H, m), 3.46-3.70 (3H, m), 3.92-4.06 (1H, m), 4.57-4.73 (1H, m), 4.91 (2H, s), 6.52 (1H, d, J = 7.2), 7.19 (1H, dd, J = 8.8, 7.2), 7.51 (1H, dd, J = 8.8, 1.2), 7.56 (1H, s), 7.58-7.63 (1H, m), 7.89-7.99 (4H, m), 8.49 (1H, s).

83d) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-3-ヒドロキシメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン・塩酸塩

実施例83c)で得られた5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオ

ニル]-1-ピペラジニル]-3-ヒドロキシメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(1.00 g)から実施例1d)と同様にして題記化合物 870 mg (収率81%)を白色粉末として得た。NMR (DMSO-d₆) δ 2.56-3.01 (5H, m), 3.12-3.33 (2H, m), 3.33-3.84 (3H, m), 3.84-4.02 (1H, m), 4.17-4.36 (1H, m), 5.01 (2H, d, J = 6.2), 7.21-7.28 (1H, m), 7.72-7.86 (2H, m), 7.86-8.11 (2H, m), 8.11-8.37 (4H, m), 8.68 (1H, s).

実施例84

5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-3-ヒドロキシメチル-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン
10 84a) 5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-3-ヒドロキシメチル-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例2a)で得られた5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(6.33 g)のエタノール(20 mL)溶液に室温で37%ホルムアルデヒド水溶液(100 mL)を加え、85°Cで16時間加温した。溶媒を減圧留去し、残留物に水(20 mL)を加え、8N水酸化ナトリウム水溶液でpH11に調節した後、クロロホルム(60 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(40 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマト(溶出液；酢酸エチル/エタノール 10:1)で精製し、題記化合物 5.96 g (収率86%)を淡黄色粉末として得た。NMR (CDCl₃) δ 1.50 (9H, s), 2.47 (3H, s), 2.82-2.95 (2H, m), 3.11-3.37 (4H, m), 3.64 (1H, t, J = 5.2), 4.07-4.33 (2H, m), 4.86 (2H, d, J = 6.0), 6.52 (1H, dd, J = 7.0, 1.2), 7.15 (1H, dd, J = 8.8, 7.0), 7.40 (1H, dd, J = 8.8, 1.2).

20 84b) 3-ヒドロキシメチル-2-メチル-5-(1-ピペラジニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例84a)で得られた5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-3-ヒドロキシメチル-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(3.47 g)を濃塩酸(8.2 mL)に加え、室温で20分間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物に水(10 mL)と8N水酸化ナトリウム水溶液(20 mL)および食塩(10 g)を加えた後、クロロホルム(50

mL)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、題記化合物 2.02 g(収率82%)を白色固体として得た。NMR (CDCl₃) δ 2.48 (3H, s), 2.88-3.06 (2H, m), 3.06-3.34 (6H, m), 4.84 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J = 7.0, 1.2), 7.16 (1H, dd, J = 8.8, 7.0), 7.39 (1H, dd, J = 8.8, 1.2).

5 84c) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-3-ヒドロキシメチル-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例84b)で得られた3-ヒドロキシメチル-2-メチル-5-(1-ピペラジニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(577 mg)から実施例1c)と同様にして題記化合物 700 mg (収率68%)を得た。NMR (CDCl₃) δ 2.46 (3H, s), 2.68-3.13 (5H, m), 3.22-3.44 (2H, m), 3.48-3.72 (3H, m), 3.88-4.04 (1H, m), 4.57-4.72 (1H, m), 4.90 (2H, m), 6.47 (1H, d, J = 7.0, 1.2), 7.15 (1H, dd, J = 8.8, 7.0), 7.41 (1H, dd, J = 8.8, 1.2), 7.58-7.63 (1H, m), 7.89-7.95 (4H, m), 8.49 (1H, s).

実施例85

15 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-ヒドロキシエチル-3-ヒドロキシメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

85a) 5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-(2-ヒドロキシエチル)-3-ヒドロキシメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例45b)で得られた5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(3.46 g)のエタノール(15 mL)溶液に室温で37%ホルムアルデヒド水溶液(50.5 mL)を加え、85°Cで16時間加温した。溶媒を減圧留去し、残留物に水(15 mL)を加え、8N水酸化ナトリウム水溶液でpH11に調節した後、クロロホルム(60 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(40 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム(溶出液；酢酸エチル/エタノール 5:1)で精製し、題記化合物

2.37 g(収率63%)を白色固体として得た。NMR (CDCl₃) δ 1.50 (9H, s), 1.95 (1H, br), 2.76-2.93 (2H, m), 3.01 (2H, t, J = 5.2), 3.12-3.41 (4H, m), 3.83 (1H, br), 3.97 (2H, t, J = 5.4), 4.09-4.31 (2H, m), 4.97 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J = 7.0, 1.2), 7.16 (1H, dd, J = 8.8, 7.0), 7.37 (1H, dd, J = 8.8, 1.2).

85b) 2-(2-ヒドロキシエチル)-3-ヒドロキシメチル-5-(1-ピペラジニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例85a)で得られた5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]-2-(2-ヒドロキシエチル)-3-ヒドロキシメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン(1.88g)を濃塩酸(4.1 mL, 50.0 mmol)に加え、室温で20分間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物に水(20 mL)加え、8N水酸化ナトリウム水溶液でpH11に調節した後、クロロホルム(60 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(40 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム(溶出液；酢酸エチル/エタノール 5:1)で精製し、題記化合物 773 mg (収率56%)を淡黄色粉末として得た。NMR (DMSO-d₆) δ 2.56-2.79 (2H, m), 2.79-3.03 (4H, m), 3.03-3.48 (4H, m), 3.62-3.82 (2H, m), 4.51 (1H, t, J = 6.6), 4.82 (1H, br), 4.97 (2H, d, J = 5.6), 6.56-6.63 (1H, m), 7.15-7.30 (2H, m).

85c) 5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-(2-ヒドロキシエチル)-3-ヒドロキシメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン

実施例85b)で得られた2-(2-ヒドロキシエチル)-3-ヒドロキシメチル-5-(1-ピペラジニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(303 mg)から実施例1c)と同様にして題記化合物 310 mg (収率61%)を得た。NMR (CDCl₃) δ 2.64-2.88 (2H, m), 2.88-3.11 (5H, m), 3.25-3.40 (1H, m), 3.40-3.68 (4H, m), 3.83-4.03 (3H, m), 4.53-4.68 (1H, m), 4.95 (1H, d, J = 13.6), 5.11 (1H, d, J = 13.6), 6.43 (1H, dd, J = 7.0, 1.2), 7.14 (1H, dd, J = 8.8, 7.0), 7.35 (1H, dd, J = 8.8, 1.2), 7.57-7.62 (1H, m), 7.93-7.98 (4H, m), 8.48 (1H, s).

製剤例 1

本発明における式(I)で表される化合物またはその塩を有効成分として含有するFXa阻害剤(例、深部静脈血栓症治療剤、心原性脳梗塞治療剤など)は、例えば次のような処方によって製造することができる。

なお、以下の処方において活性成分以外の成分(添加物)は、日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格または医薬品添加物規格における収載品などを用いることができる。

1. カプセル剤

(1) 実施例 6 で得られた化合物	4 0 m g
(2) ラクトース	7 0 m g
(3) 微結晶セルロース	9 m g
(4) ステアリン酸マグネシウム	1 m g
	1 カプセル 1 2 0 m g

5 (1)、(2) と (3) および (4) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。これに残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

10 2. カプセル剤

(1) 実施例 1 3 で得られた化合物	4 0 m g
(2) ラクトース	7 0 m g
(3) 微結晶セルロース	9 m g
(4) ステアリン酸マグネシウム	1 m g
	1 カプセル 1 2 0 m g

15 (1)、(2) と (3) および (4) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。これに残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

20 3. カプセル剤

(1) 実施例 1 4 で得られた化合物	4 0 m g
(2) ラクトース	7 0 m g
(3) 微結晶セルロース	9 m g
(4) ステアリン酸マグネシウム	1 m g
	1 カプセル 1 2 0 m g

25 (1)、(2) と (3) および (4) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。これに残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

4. 錠剤

(1) 実施例 6 で得られた化合物	4 0 m g
--------------------	---------

139

(2) ラクトース	5.8 mg
(3) コーンスターーチ	1.8 mg
(3) 微結晶セルロース	3.5 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
5	1錠 120 mg

(1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和した後、顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

5. 錠剤

10	(1) 実施例13で得られた化合物	4.0 mg
	(2) ラクトース	5.8 mg
	(3) コーンスターーチ	1.8 mg
	(3) 微結晶セルロース	3.5 mg
	(5) ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
15	1錠	120 mg

(1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和した後、顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

6. 錠剤

20	(1) 実施例14で得られた化合物	4.0 mg
	(2) ラクトース	5.8 mg
	(3) コーンスターーチ	1.8 mg
	(3) 微結晶セルロース	3.5 mg
	(5) ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
25	1錠	120 mg

(1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和した後、顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

1. 注射剤

日局注射用蒸留水 50 ml に実施例 6 で得られた化合物 50 mg を溶解した後、
日局注射用蒸留水を加えて 100 ml とする。この溶液を滅菌条件下でろ過し、
次にこの溶液 1 ml ずつを取り、滅菌条件下、注射用バイアルに充填し、凍結乾燥して密閉する。

2. 注射剤

日局注射用蒸留水 50 ml に実施例 13 で得られた化合物 50 mg を溶解した後、日局注射用蒸留水を加えて 100 ml とする。この溶液を滅菌条件下でろ過し、次にこの溶液 1 ml ずつを取り、滅菌条件下、注射用バイアルに充填し、凍結乾燥して密閉する。

3. 注射剤

日局注射用蒸留水 50 ml に実施例 14 で得られた化合物 50 mg を溶解した後、日局注射用蒸留水を加えて 100 ml とする。この溶液を滅菌条件下でろ過し、次にこの溶液 1 ml ずつを取り、滅菌条件下、注射用バイアルに充填し、凍結乾燥して密閉する。

実験例 1

ヒト活性化血液凝固第 X 因子 (FXa) 阻害作用

実験方法: 96 穴マイクロプレートに 0.145 M 食塩および 2 mM 塩化カルシウム含有 0.05 M トリス塩酸緩衝液 (pH 8.3) 225 μ l、試料 (試験化合物をジメチルスルフォキシドに溶解) 5 μ l およびヒト FXa (0.3 unit/ml) 10 μ l を加えて 37°C で 10 分間反応させた後、基質 (3 mM, S-2765) 10 μ l を添加して 37°C で 10 分間反応させた。次いで、50% 酢酸水 25 μ l を加えて反応を停止させた後、分光光度計により 405 nm の吸光度の変化を測定し、FXa 作用を 50% 阻害する濃度 (IC₅₀) を求めた。

実験結果

表1に IC_{50} 値を示す。これより、本発明の化合物は優れた FXa 阻害作用を示すことが明らかである。

表 1

実施例番号	IC_{50} (nM)	実施例番号	IC_{50} (nM)
6	8	32	12
13	9	36	15
14	8	38	8
21	14	42	12
26	10	60	8

5 実験例 2

ラットにおける急性毒性試験

ラット（雄雌各 2 四）に実施例 1 3 の化合物（1000mg/kg）を単回経口投与したときの毒性を調べた。

実験結果

10 いずれの群においても死亡例はなかったことから、実施例 1 3 の化合物の概略の致死量は雄雌ともに 1000mg/kg 以上であると結論した。

産業上の利用可能性

15 本発明の化合物（I）またはその塩は、優れた FXa 阻害作用を有し、出血の副作用も少なく、また経口吸収しうる抗血液凝固剤として有用であり、各種血栓症の予防・治療に有用である。

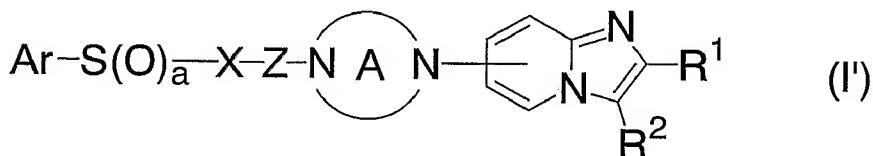
請求の範囲

1. 式 (I)



〔式中、Arは置換されていてもよいナフチル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいインドリル基または置換されていてもよいベンゾチエニル基を示し、Xは置換されていてもよい2価の炭化水素基を示し、Zは-CO-、-SO-、または-SO₂-を示し、環Aは置換されていてもよいピペラジン環または置換されていてもよいホモピペラジン環を示し、環Bは置換されていてもよいイミダゾピリジン環を示し、aは0、1または2を示す。〕で表される化合物またはその塩。

2. 請求項1記載の化合物のプロドラッグ。
3. 環Bが置換されていてもよいイミダゾ[1, 2-a]ピリジン環である請求項1記載の化合物。
4. 環Bがハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアミノ基、ニトロ基およびエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基から選ばれた一個以上の置換基で置換されていてもよいイミダゾ[1, 2-a]ピリジン環である請求項1記載の化合物。
5. 環Bが置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基で置換されていてもよいイミダゾ[1, 2-a]ピリジン環である請求項1記載の化合物。
6. 式(I)が、式(I')



〔式中、R¹およびR²はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアミノ基、ニトロ基またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示し、他の記号は請求項1と同意義を示す。〕である請求項1記載の化合物。

7. R^1 および R^2 がそれぞれ独立して水素原子または置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基である請求項 6 記載の化合物。

8. X が置換されていてもよい 2 倍の鎖状の炭化水素基である請求項 1 記載の化合物。

5 9. X が置換されていてもよい C_{1-8} アルキレン基である請求項 1 記載の化合物。

10. Z が $-CO-$ である請求項 1 記載の化合物。

11. 環 A が置換されていてもよいピペラジン環である請求項 1 記載の化合物。

12. a が 2 である請求項 1 記載の化合物。

13. A_r がハロゲン原子で置換されたナフチル基またはハロゲン原子で置換されたインドリル基であり、 X が C_{1-8} アルキレン基であり、 Z が $-CO-$ であり、 R^1 および R^2 がそれぞれ独立して水素原子、水酸基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基またはエステル化されたカルボキシル基であり、 a が 2 である請求項 6 記載の化合物。

14. 5-[4-[3-[(5-クロロ-2-インドリル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン、5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-1-ピペラジニル]-2-ヒドロキシメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン、5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-(メチルアミノカルボニル)メチル-1-ピペラジニル]-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン、5-[4-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロピオニル]-3-アミノカルボニル-1-ピペラジニル]-2-エトキシカルボニルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン、1-[3-[(6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル]プロパノイル]-4-[2-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル]-2-ピペラジンカルボキサミドからなる群から選ばれた化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ。

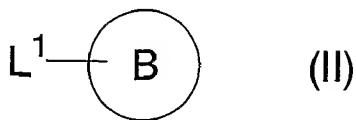
15. 請求項 1 または 2 記載の化合物を含有することを特徴とする医薬。

25 16. 抗血液凝固剤である請求項 1 5 記載の医薬。

17. 活性化血液凝固第 X 因子阻害剤である請求項 1 5 記載の医薬。

18. 心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症、閉塞性動脈硬化症、エコノミークラス症候群または手術中・術後の血栓塞栓症の予防・治療剤である請求項 1 5 記載の医薬。

19. 式 (II)



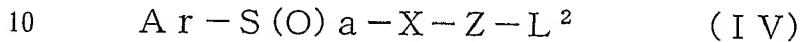
〔式中、 L^1 は脱離基を、他の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と式 (III)



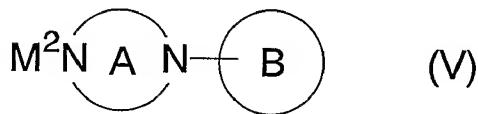
5

〔式中、 M^1 は水素原子、アルカリ金属、アルカリ土類金属または脱離基を、他の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させるか；

式 (IV)

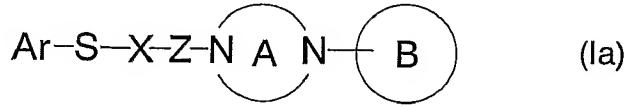


〔式中、 L^2 は脱離基を、他の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と式 (V)



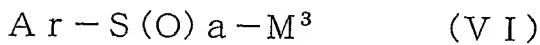
15 〔式中、 M^2 は水素原子、アルカリ金属、アルカリ土類金属または脱離基を、他の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させるか；

式 (Ia)



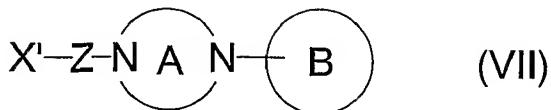
20 〔式中の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩に酸化剤を反応させる。〕か；または

式 (VI)



〔式中、 M^3 は水素原子、水酸基、アルカリ金属、アルカリ土類金属または脱離基を、他の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩

と式 (V I I)



〔式中、X' はアルケニル基、アルキニル基または脱離基を有するアルキル基を示し、他の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を反応させることを特徴とし、所望により、上記反応で得られた化合物をさらに加水分解、エステル化、アミド化、アルキル化、アシル化、還元、酸化または／および脱保護反応に付することを特徴とする請求項 1 記載の化合物の製造法。

20. 3-(5-ハロゲノ-2-インドリル)スルホニルプロピオン酸、そのエステルもしくはそのアミド、または 3-(1-tert-ブトキシカルボニル-5-ハロゲノ-2-インドリル)スルホニルプロピオン酸、そのエステルもしくはそのアミド、またはそれらの塩。

21. 請求項 1 記載の化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における血液凝固の阻害方法。

22. 請求項 1 記載の化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における活性化血液凝固第 X 因子の阻害方法。

23. 請求項 1 記載の化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症、閉塞性動脈硬化症、エコノミークラス症候群または手術中・術後の血栓塞栓症の予防・治療方法。

24. 血液凝固阻害のための医薬の製造のための請求項 1 記載の化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグの使用。

25. 活性化血液凝固第 X 因子阻害のための医薬の製造のための請求項 1 記載の化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグの使用。

26. 心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症、閉塞性動脈硬化症、エコノミークラス症候群または手術中・術後の血栓塞栓症の予防・治療のための医薬の製造のための請求項 1 記載の化合物またはその塩、またはそれらのプロドラッグの使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/13122

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D471/04, A61K31/496, 31/551, A61P7/02, 9/00, 9/10,
43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D471/04, A61K31/496, 31/551, A61P7/02, 9/00, 9/10,
43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

STN/CAS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/06234 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 24 January, 2002 (24.01.02), & AU 2001069531 A & JP 2002-201178 A & EP 1302462 A1 & US 2003/187023 A	1-20,24-26
X	WO 02/0074762 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 24 January, 2002 (24.01.02), & JP 2002-338565 A	1-20,24-26
A	JP 2002-201193 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 16 July, 2002 (16.07.02), (Family: none)	1-20,24-26

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
01 December, 2003 (01.12.03)

Date of mailing of the international search report
16 December, 2003 (16.12.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Faxsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/JP03/13122	
---	--

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/078747 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 28 December, 2000 (28.12.00), & CA 2383492 A & AU 5566300 A & JP 2001-278882 A & EP 1188755 A	1-20,24-26
A	WO 99/40075 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 12 August, 1999 (12.08.99), & CA 2317017 A & AU 2298899 A & JP 2000-204081 A & EP 1054005 A	1-20,24-26
A	WO 98/54164 A1 ((TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 03 December, 1998 (03.12.98), & AU 7453498 A & JP 11-236372 A & EP 986551 A & US 6359134 B	1-20,24-26
A	WO 00/06506 A1 (Hokuriku Seiyaku Co., Ltd.), 24 February, 2000 (24.02.00), & CA 2339562 A & AU 5197499 A & JP 2000-119271 A & NO 20010676 A & EP 1104764 A1 & CZ 20010503 A & BG 105271 A & SK 1942001 A & PL 346155 A & HU 103406 A & BR 9914306 A & NZ 509939 A	1-20,24-26
A	WO 96/10022 A1 (ZENECA LTD.), 04 April, 1996 (04.04.96), & JP 10-506122 A & EP 783500 A1 & US 5965559 A & US 6225309 A	1-20,24-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/13122

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 21 to 23

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claims 21 and 23 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.

2. Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D 471/04, A61K 31/496, 31/551,
A61P 7/02, 9/00, 9/10, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D 471/04, A61K 31/496, 31/551,
A61P 7/02, 9/00, 9/10, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
STN/CAS

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 02/06234 A1 (武田薬品工業株式会社) 2002.01.24 & AU 2001069531 A & JP 2002-201178 A & EP 1302462 A1 & US 2003/187023 A	1-20, 24-26
X	WO 02/0074762 A1 (武田薬品工業株式会社) 2002.01.24 & JP 2002-338565 A	1-20, 24-26

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01.12.03

国際調査報告の発送日

16.12.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

守安 智

4C 8519

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2002-201193 A (武田薬品工業株式会社) 2002. 07. 16 (ファミリーなし)	1-20, 24-26
A	WO 00/078747 A1 (武田薬品工業株式会社) 2000. 12. 28 & CA 2383492 A & AU 5566300 A & JP 2001-278882 A & EP 1188755 A	1-20, 24-26
A	WO 99/40075 A1 (武田薬品工業株式会社) 1999. 08. 12 & CA 2317017 A & AU 2298899 A & JP 2000-204081 A & EP 1054005 A	1-20, 24-26
A	WO 98/54164 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 1998. 12. 03 & AU 7453498 A & JP 11-236372 A & EP 986551 A & US 6359134 B	1-20, 24-26
A	WO 00/06506 A1 (北陸製薬株式会社) 2000. 02. 24 & CA 2339562 A & AU 5197499 A & JP 2000-119271 A & NO 20010676 A & EP 1104764 A1 & CZ 20010503 A & BG 105271 A & SK 1942001 A & PL 346155 A & HU 103406 A & BR 9914306 A & NZ 509939 A	1-20, 24-26
A	WO 96/10022 A1 (ZENECA LIMITED) 1996. 04. 04 & JP 10-506122 A & EP 783500A1 & US 5965559 A & US 6225309 A	1-20, 24-26

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 21-23 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、ヒトの治療方法に係る発明が記載されている。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあつた。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかつた。